FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962 N° 250

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Philippe ROBERT DE CHIEVRES

né le 16 Septembre 1933 à Montreuil sous Bois

Présentée et soutenue publiquement le :

LES EFFETS DE L'ASSOCIATION CHOLINE - SORBITOL EN THERAPEUTIQUE HEPATO-DIGESTIVE

Président : Mr Ch. DEBRAY, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Philippe ROBERT DE CHIEVRES

né le 16 Septembre 1933 à Montreuil sous Bois

Présentée et soutenue publiquement le :

LES EFFETS DE L'ASSOCIATION CHOLINE - SORBITOL EN THERAPEUTIQUE HEPATO-DIGESTIVE

Président : Mr Ch. DEBRAY, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

1-10-1960

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

ASSESSEUR. . . . . Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

		MM.
Anatomie		DELMAS (A.)
Anatomie pathologique		DELARUE (J.)
Anesthésiologie		BAUMANN (J.)
Biochimie médicale		JAYLE (M. F.)
» » (Profr à titre personnel)		ETTORI (J.)
» » (Profr à titre personnel)		SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports		CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale		FAUVERT (R.)
» » (Profr à titre personnel)		BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale		BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	SICARD (A.)
	Cochin	N.
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
	Tenon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		N.
Cliniques médicales	Boucicaut	LENÈGRE (J.)
	Broussais	SOULIÉ (P.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)		BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		N.
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)		N.
Embryologie		GIROUD (A.)
» (Profr à titre personnel)		TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)		SÈZE (S. de)
Histologie		VERNE (J.)

	MM.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
» » (Profr à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
» (Profr à titre personnel)	BRUMPT (L. C.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
» » (Profr à titre personnel)	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
» (Profr à titre personnel)	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	BINET (L.)
» (Profr à titre personnel)	BARGETON (D.)
» (» »)	PARROT (J)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
» » (Profr à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LÉGER (L.)
Thérapeutique	CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A).
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)

	MM.
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) pr. s. ch. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. KELLERSHOHN
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉS (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.), m.c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMELINE (A), pr. s. ch. HUGUIER (J.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	DOMART (A.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . M. LENA (J.)

Secrétaires . . . . . Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mme ROCHE (L.)

Conservateur en Chef . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Mon Père

A ma Mère

A la mémoire de mon meilleur Ami, Sergent Parachutiste
Mort pour la France en Algérie à l'âge de 25 ans.

A tous les Miens.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550221_0026

A Monsieur le Professeur Charles DEBRAY

Professeur de Clinique Médicale d'Hydrologie Thérapeutique et Climatologie (Hôpital Bichat) qui nous a fait le très grand honneur de bien vouloir accepter la Présidence de cette thèse.

Qu'en ce jour, il nous permette de lui rendre hommage et qu'il soit assuré de notre reconnaissance et de notre très respectueuse admiration.

A Monsieur le Docteur BRETON

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris, ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris, Médecin du Centre Hospitalier de Saint-Germain-en-Laye,

qui a bien voulu que nous entreprenions nos premiers travaux dans son Service.

Qu'il trouve ici l'assurance de notre profonde et respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur DORNIER

Ancien Chef de Clinique,

Assistant des Hôpitaux de Nancy.

dont l'exquise gentillesse et la fructueuse collaboration nous ont été particulièrement précieuses au cours de ce travail.

Qu'il trouve ici la marque de notre profonde et respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur LENG-LEVY

Professeur de Pathologie Médicale à la Faculté de Médecine de Bordeaux,

Médecin de l'Hôpital Saint-André.

qui a eu la grande bonté de bien vouloir nous faire parvenir quelques observations effectuées dans son Service.

Qu'il trouce ici l'assurance de notre reconnaissance et de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur VACHON

Professeur de Pathologie Médicale de la
Faculté de Lyon

Médecin de l'Hôtel Dieu

qui a bien vou nous faire parvenir quelques observations recueillies dans son Service.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude et l'assurance de toute notre reconnaissance.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine de Paris
et des Hôpitaux de Paris et de Saint-Germain-en-Laye.

PLAN DE TRAVAIL

Le but de ce travail qui a été fait sous la direction du Docteur PIERRE BRETON, Médecin de l'Hôpital de Saint-Germain-en-Laye, (Seine-et-Oise), a été de mettre en évidence l'intérêt de l'association Choline-Sorbitol dans un certain nombre d'affections hépatiques et digestives.

Dans le premier chapitre, nous rappellerons les travaux déjà anciens qui ont permis de mettre en évidence l'action lipotrope et parasympathomimétique de la choline, ainsi que les expériences de date plus récente qui ont mis en valeur l'action mécanique et cholagogue du Sorbitol.

Dans le 2ème chapitre, nous étudierons les propriétés chimiques et pharmacologiques de la choline, du sorbitol et de l'association choline-sorbitol.

Dans notre 3ème chapitre, nous rapporterons les 73 observations cliniques qu'il nous a été permis de relever dans les différents services hospitaliers et consultations externes que nous avons fréquentés au cours de ces deux dernières années.

Une partie importante de celle-ci proviennent du Service du Centre Hospitalier de Saint-Germain en Laye (Dr. P. BRETON) et de la consultation externe de Gastro-Entérologie du Centre Hospitalier de Nancy (Dr. DORNIER, Service du Professeur MICHON).

Une autre partie des observations est due à l'obligeance du Professeur LENG-LEVY (Centre Hospitalier Régional de Bordeaux) et du Service du Professeur VACHON (Médecin de l'Hôtel Dieu de Lyon) qui nous les ont communiquées très aimablement . Nous leur en sommes très reconnaissants.

Nous discuterons ensuite des résultats cliniques obtenus dans les différentes affections suivantes:

1 - Hépatites chroniques d'origine éthylique (13 observations)
2 - Dystonies vésiculaires (17 observations)
3 - Troubles dyspeptiques hyposthéniques - (16 observations)
4 - Lithiase vésiculaire (1 observation)
5 - Séquelles de cholécystectomies (2 observations)
6 - Constipation (24 observation).

Nous en dégagerons ensuite les conclusions.

CHAPITRE I

LES EFFETS DE L'ASSOCIATION CHOLINE-SORBITOL EN THERAPEUTIQUE HEPATO-DIGESTIVE

INTRODUCTION

Les premiers travaux expérimentaux sur la stéatose hépatique et les cirrhoses d'origine nutritionnelle sont probablement dus aux observations faites à peu près simultanément par FISCHER en 1924 et par HEDON sur le chien dépancréaté, lequel, traité pendant une longue période par l'insuline, fait une dégénérescence graisseuse du foie. Ces expériences furent reprises par HERSCHEY, qui observa le premier en 1929 l'action antistéatogène du jaune d'oeuf et des lécithines chez le chien pancréatomisé et maintenu en survie par l'insuline. Mais l'étude de la stéatose hépatique entra dans une phase nouvelle lorsque BEST, HERSCHEY et HUNTZMAN observèrent en 1932 chez le rat une surcharge graisseuse du foie grâce à un régime alimentaire déséquilibré. Ces auteurs ont noté en effet qu'un régime riche en lipides, pauvre en protides et contenant par ailleurs toutes les vitamines connues déterminait chez le rat en trois à quatre semaines une stéatose hépatique, le même régime prolongé plusieurs mois conduisant à une véritable cirrhose de Laënnec. Cette méthode a permis par la suite à BEST, GYORGYI, GOLDBLATT (43) et à TUCKER, HYNSWORTH et GLYNN la mise en évidence de certaines substances antagonistes : la méthionine et la choline, cette dernière étant l'un des constituants de la lécithine. Ces corps furent désignés par les auteurs anglo-saxons par le nom d" agents lipotropes", terme auquel on pourrait préférer celui plus implicite d' "agents antistéatogènes".

I - CHOLINE

C'est après la découverte de ces facteurs nutritionnels entrant dans la pathogénie et la prophylaxie de la stéatose hépatique et de la cirrhose chez l'animal ainsi que par la suite, celle des agents lipotropes antagonistes qu'on entreprit de modifier le régime thérapeutique de l'homme.

En effet, l'utilisation d'un régime riche en protéines, l'administration supplémentaire de vitamines, d'extraits de foie et de facteurs lipotropes, tels que la choline et la méthionine, aboutirent à des résultats thérapeutiques du plus grand intérêt. Selon STEIGMANN, dans les cadres des cirrhoses, la comparaison peut s'établir de la manière suivante, selon le traitement appliqué.

1 - REGIME RICHE EN GLUCIDES :

- 81 cas dont 79 % avec hépatomégalie
- Décès après quatre ans : 61,7 %

2 - REGIME RICHE EN PROTEINES, PAUVRE EN GRAISSES, AVEC SUPPLEMENTS VITAMINIQUES :

- 119 cas dont 77 % avec hépatomégalie
- Décès après trois ans : 47 %.

3 - MEME REGIME CONTENANT, DE PLUS, DES FACTEURS LIPOTROPES:

- 47 cas dont 80 % avec hépatomégalie
- Décès après trois ans : 30 %

Des statistiques tout aussi probantes sont apportées par MORRISSON et BEAMS.

De même, les travaux très importants de PATEK, portant sur 115 cas traités d'une manière identique à celle appliquée sur le groupe B

de STEIGMANN, devaient confirmer les résultats de ce dernier. L'adjonction prolongée de substances lipotropes au régime des cirrhotiques constitue un facteur d'amélioration du pronostic. Ces résultats cliniques sont corroborés par l'étude des modifications anatomiques et biologiques chez l'animal d'expérience ainsi que chez l'être humain.

A - Les modifications anatomiques au cours du traitement des cirrhoses par les substances lipotropes, suivies par ponctions-biopsies, ont fait l'objet de deux publications importantes, l'une de BEAMS, l'autre de FRANKLIN (35) et ses collaborateurs.

Leurs résultats sont concordants : en deux à quatre mois, les lésions de stéatose hépatique qui accompagnent la cirrhose ont totalement disparu tandis que persiste la fibrose, ce dernier élément ayant été déjà observé par GYORGYI et GOLDBLATT (43) sur le rat. Il paraît ainsi logique de penser que les cirrhoses mortelles malgré l'application stricte de la thérapeutique sont dues vraisemblablement à l'irréversibilité des lésions de fibrose, irréversibilité qui peut survenir très tôt au cours du stade de stéatose même.

La thérapeutique nutritionnelle et lipotrope des cirrhoses apporte donc une amélioration du pronostic de la maladie, mais cette amélioration ne fait que suivre le sens évolutif spontané qui s'oriente sous l'influence des lésions anatomiques. Aussi, plus la part de stéatose sera importante, et plus le traitement sera entrepris précocément, meilleures seront les chances de régression cliniques et biologiques sous l'effet des facteurs lipotropes.

Cette diminution des graisses sous l'action de la choline ou de la méthionine est due d'après FRANKLIN, SALK et collaborateurs (35) et d'après CAYER et CORNATZER (21), à une phosphorylation des graisses neutres en,phospholipides, phosphorylation favorisée par l'action des facteurs lipotropes, ces lipides étant ensuite transportés plus facilement sous forme de phospholipides aux différents tissus du corps humain.

En effet, notre connaissance du métabolisme des phospholipides a fait de grands progrès grâce à l'utilisation du phosphore 32 qui permet par la mesure de la radioactivité des tissus de suivre en quelque sorte pas à pas le phospholipide administré ou bien encore d'évaluer à chaque instant la formation d'un phospholipide à partir d'un phosphate radioactif (Na 2 H P 04, par exemple) introduit dans l'organisme.

Les premières recherches furent faites au Danemark par HEVESY; ces expériences furent reprises par de nombreux auteurs dont CAYER et CORNATZER (21). Ceux-ci constatent, chez les animaux d'expériences dont le foie a été rendu graisseux par le régime, en utilisant le phosphore radioactif comme indicateur, que l'administration de choline et de méthionine provoque un accroissement du taux de synthèse des phospholipides dans le foie. Comme les phospholipides du plasma sont synthétisés presque entièrement dans le foie, il semble que les changements dans le rythme de la formation des phospholipides du foie doivent se refléter par des changements correspondants dans les quantités de phospholipides nouvellement formées dans le plasma. De même, on a observé chez les chiens soumis à un régime faible en protéines,riche en graisses, un effet stimulant de la choline sur le métabolisme des phospholipides dans le plasma.

Les auteurs sus-nommés continuent alors leur expérimentation sur l'être humain et plus particulièrement sur 10 cas de cirrhose avec surcharge graisseuse; chez neuf sur dix de ces malades dont la biopsie avait révélé une infiltration graisseuse de la cellule hépatique la disparition de phospholipides fut plus grande après qu'avant le traitement. Chez ces malades, un effet lipotrope n'était plus démontrable après huit semaines de traitement par les agents lipotropes. Une seconde biopsie faite à ce moment démontra que les lipides sanguins avaient diminué ou étaient absents.

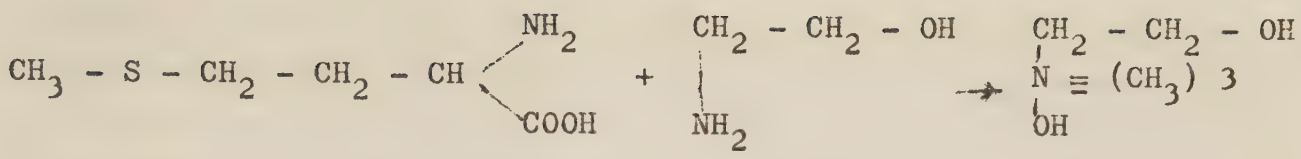
D'autres groupes de chercheurs se sont intéressés au métabolisme des phospholipides; certains auteurs américains ont constaté que

ceux-ci étaient l'objet d'un véritable "turnover". Sous ce nom les auteurs entendent les alternatives de synthèse et de décomposition d'un phospholipide, de même que l'entrée et la sortie d'un de ses composants. L'adjonction à un régime alimentaire d'acide phosphorique contenant du phosphore radioactif a permis d'étudier la vitesse et le degré d'incorporation de cet acide phosphorique "marqué" dans les phosphatides et d'évaluer ainsi l'intensité du métabolisme de ces dernières substances. Ces recherches ont montré, d'une part que le foie est le siège principal du "turnover" des phospholipides, et, d'autre part, que les agents lipotropes l'accélèrent d'une façon remarquable.

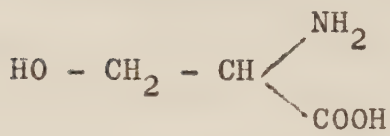
Pour la choline, ce fait a été démontré par STETTEN qui, ayant administré de la choline "marquée" la retrouva très rapidement dans les phospholipides plasmatiques et hépatiques. D'autre part, CHAIKOFF en injectant du phosphate "marqué" à un animal, montre que la choline augmente la vitesse de formation des phospholipides hépatiques à partir du phosphate radioactif injecté. Inversement, la synthèse hépatique des phospholipides aux dépens de l'acide phosphorique est diminuée chez les animaux soumis préalablement à un régime privé de choline.

Ces déductions sont corroborées par TREMOLIERES (92) de Paris, qui considère la choline comme le type des facteurs lipotropes, par SCHMID (86) de Vienne, et par MULLER (63), qui n'hésite pas à écrire: "... On peut conclure que l'activité lipotrope est intimement liée à l'insertion de la choline principalement dans les phosphatides et que les autres produits à action lipotrope contribuent, en tant que donneurs de méthyle, à l'élaboration de la choline dans le corps.

Les recherches de DU VIGNEAU et de son école aboutissent aux mêmes conclusions : celles-ci montrant par la méthode des isotopes que la méthionine peut facilement céder in vivo son groupement méthyle terminal à la colamine, cette dernière substance provenant de la sérine, la colamine aboutissant à la choline.



Méthionine Colamine Choline



Sérine

La méthionine agirait donc sur le foie par sa participation dans la synthèse de la choline.

Toutefois, nous ajouterons, pour être parfaitement objectif que ces conclusions ne sont pas suivies par un certain nombre de chercheurs : CHANON et WILKINSON, POLONOWSKI et GADJOS (37) entre autres.

Aussi, il nous est apparu particulièrement intéressant de rappeler les travaux de PICARD (71) effectués dans le Service du Professeur PASTEUR-VALLERY-RADOT. Celui-ci constate fort justement que la plupart des auteurs font usage de thérapeutiques combinées multiples où un régime hyperprotidique est associé à des suppléments d'extraits de foie, de vitamines, d'acides aminés multiples, si bien qu'il est difficile de délimiter la part de chacun, aucun travail systématique n'ayant été entrepris en vue d'établir si l'action du chlorure de choline prouvée expérimentalement chez l'animal pouvait être démontrée de même chez l'homme.

L'auteur a porté son investigation sur 25 sujets dont 10 nous intéressent plus particulièrement puisqu'il s'agit de stéatosesd'origine tuberculeuse ou éthylique légère. Par ailleurs, les sujets ont reçu un régime sensiblement normal, certains sujets atteints d'éthylisme continuant à boire pendant le traitement constitué par du chlorure de choline en solution aqueuse buvable. Chez huit de ces

malades, l'auteur constate des modifications du taux des phospholipides plasmatiques sur lesquels la choline agit directement; ces modifications se traduisent par une augmentation du taux des phospholipides qui s'était abaissé avant le traitement avec une augmentation concomitante des phospholipides par rapport aux lipides totaux. Dans un neuvième cas, les phospholipides étaient normaux avant le traitement. En outre, chez ces malades un bilan pondéral positif, une reprise de l'appétit et une diminution très nette des oedèmes ont été constatés.

De tout ceci, il résulte que l'intérêt thérapeutique des substances lipotropes, malgré certaines controverses et certaines déceptions, n'en reste pas moins encore considérable; pour mieux le situer, nous emprunterons à CACHERA la phrase suivante : " la stéatose hépatique résulte d'une rupture d'équilibre entre les rapports lipidiques dans le foie et la transformation de ceux-ci en forme mobilisable, en phospholipides. C'est dire l'importance que prend ici le rôle des facteurs lipotropes".

B - Le retentissement considérable de ces travaux et les bouleversements qu'ils entrainèrent dans la thérapeutique des stéatoses hépatiques par les agents lipotropes et en particulier par la choline ne doivent pas nous faire oublier une autre propriété particulièrement intéressante de la choline, à savoir son action parasympathicomimétique.

C'est à DESGREZ (31), dont les travaux et publications remontent à 1902, que revient le mérite d'avoir mis le premier en valeur l'action favorisante de la choline dans les sécrétions glandulaires et particulièrement dans la sécrétion biliaire. L'auteur ayant axé ses recherches sur l'influence de la choline sur les échanges nutritifs constate une action excitante de cette base sur les sécrétions salivaires, rénales et biliaires. On sait d'autre part, depuis longtemps, que la pilocarpine exerce une action analogue avec une intensité toute particulière et que de plus, la sécrétion pancréatique qu'elle

détermine est douée d'une action protéolytique manifeste. Comme la pilocarpine et la choline renferment un commun groupement de triméthylamine ($-N(CH_3)_3$, comme elles se dédoublent l'une et l'autre à chaud par action de l'eau seule, avec production de cette base, l'auteur pense que ces analogies de constitution chimique et de facile décomposition peuvent entraîner une analogie d'effet physiologique : c'est à dire que la choline doit bien réellement exercer à la façon de la pilocarpine, une influence sur les phénomènes sécrétoires.

Les premières expériences entreprises par DESGREZ (31) sur le lapin et le chien justifièrent ses prévisions et montrèrent que la choline injectée par voie intraveineuse à des doses variant entre 0,002 g et 0,015 g par kg d'animal augmentent tout à la fois les sécrétions salivaire, pancréatique, rénale et biliaire.

Les animaux d'expérience étant anesthésiés par le chloralose, l'auteur isole les divers canaux excréteurs et prend, s'il y a lieu, une inscription de la sécrétion rénale. La choline injectée produit son effet en une demi-minute ou en une minute au plus, simultanément pour les sécrétions pancréatique et biliaire, avec un léger retard pour la sécrétion salivaire, au contraire avec un retard très marqué pour la sécrétion rénale.

I - SECRETION SALIVAIRE :

La salive produite par injection de choline devient abondante chez le lapin; elle peut entraîner l'asphyxie de l'animal endormi. Chez le chien, on a enregistré la sécrétion se produisant par le canal de Wharton; tandis qu'elle était, normalement, de 1 goutte en 3 à 4 minutes, elle s'est accrue de 38 à 40 gouttes dans le même temps, sous l'influence de 0,01 g de choline par kg d'animal.

II - SECRETION PANCREATIQUE :

Elle est prise sur le canal de Wirsung après ligature préalable

du canal accessoire de Santorini; cette sécrétion qui ne s'écoulait pas normalement a donné 8 à 10 gouttes de suc, en 4 minutes, avec la même dose de choline que précédemment. Quant à l'acidité protéolytique du suc ainsi obtenu, elle s'est montrée sensiblement égale à celle fournie par la pilocarpine; 3 cm3 de ce suc ont dissous en 24 heures, et à 37°, 0,70 g d'albumine d'oeuf coagulé; avec le même volume de suc sécrété après injection de pilocarpine 0,70 g d'albumine coagulée a été dissous en 20 heures.

III - SECRETION RENALE :

Pour une chienne pesant 15 kg et n'ayant reçu en tout que 0,02 g de choline, on a enregistré séparément les sécrétions fournies par chacun des deux reins. Voici la somme des résultats inscrits après une première injection: en 36 minutes, 167 gouttes pour le rein droit, 198 gouttes pour le rein gauche, alors qu'à l'état normal le premier donnait 84 gouttes et le second 96 gouttes dans le même temps. A la suite d'une deuxième injection de la même dose ces différences se sont encore accentuées : le rein droit a donné 401 gouttes, le rein gauche 478 gouttes en 54 minutes. Normalement, ils eussent inscrit, le premier : 126 gouttes, le second : 144 gouttes dans le même temps.

Sous l'influence de doses très faibles de choline, la sécrétio n rénale peut donc varier du simple au double ou même au triple. A noter qu'elle apparaît plus tardivement que les précédentes et se prolonge plus longtemps.

L'examen des urines ainsi éliminées à donné :

	Azote total pour 1000	NaCl pour 1000	Δ	$\frac{\Delta}{\delta}$
1 - Urine normale	8,57 g	13,42 g	1,85°	1,76
2 - Urine rein droit	8,46 g	6,82 g	1,51°	1,37
3 - Urine rein gauche	7,38 g	6,88 g	1,30°	1,42

IV - SECRETION BILIAIRE :

On l'a prise sur le canal cholédoque après ligature du canal cystique, afin d'éviter l'influence de contractions possibles de la vésicule biliaire. Cette sécrétion est toujours accrue par la choline, quoique de façon inégale suivant les animaux. Tandis qu'elle ne dépasse pas normalement 8 à 10 gouttes en 6 minutes, elle atteint, chez le chien, 18 à 24 gouttes, dans le même temps, avec 0,01 g de choline par kg d'animal.

Par ailleurs, cet effet cholérétique de la choline est doublé d'un léger effet cholécystokinétique; mais cette action trop modérée de la choline sur la contraction de,la vésicule biliaire et par là même sur la chasse biliaire nous a conduit à étudier l'association à cette base d'un corps susceptible de renforcer et de compléter l'action de la choline, à savoir : le sorbitol.

II - SORBITOL

A - Comme la choline, le sorbitol jouit d'une action lipotrope; en outre, il est doté d'une puissante action cholagogue sur de nombreuses glandes; c'est aussi un cholécystokinétique puissant et très doux à la fois.

Connu depuis 1872, le sorbitol n'a été introduit qu'assez récemment en thérapeutique, à la suite de nombreux travaux, parmi lesquels ceux de BALATRE de Lille, de SABATINI et GIGANTE (81), WISSMER (98) de Genève et surtout de CAROLI de Paris, sont les plus marquants.

BALATRE et ses collaborateurs, BARBY et FRAISNEL ont étudié l'action de plusieurs polyalcools sur le métabolisme des lipoprotéines chez des lapins soumis à une alimentation riche en cholestérol, comparativement à des animaux témoins, ces auteurs ont constaté que, parmi ces divers polyalcools étudiés, c'est le sorbitol qui s'est révélé le plus efficace. En effet, ajouté à raison de 1 g par jour

à un régime alimentaire riche en lipides, le sorbitol s'oppose au déséquilibre lipido-cholestérolé engendré par ce régime.

Ces résultats furent appréciés au moyen des lipido-protéinogrammes et de la réaction de Kunkel au phénol; ils sont confirmé par les résultats cliniques obtenus qui permettent ainsi d'envisager le sorbitol comme un agent lipotrope intéressant.

B - Plus intéressants encore sont les travaux de SABATINI et GIGANTE (84) sur l'action cholagogue et plus particulièrement cholérétique du sorbitol. Ces auteurs ayant introduit à la sonde au niveau du duodénum ou per os 30 g de sorbitol dissous dans environ 100 cm3 d'eau tiède, recueillent, dans un verre, la bile excrétée. Après quelques cm3 d'un liquide ayant les caractères de la bile A, les auteurs constatent l'apparition de bile nettement plus sombre, ayant toutes les caractéristiques de la bile B. Celle-ci est apparue plus précocément 5 à 10 minutes après administration du sorbitol et le flux a duré en moyenne de 15 à 30 minutes; on a recueilli 30 à 40 cm3 et parfois 50 cm3. Ensuite un flux de bile plus claire à caractéristiques de bile C s'est produit, le flot de cette 3ème fraction biliaire ayant toujours été abondant et également rapide.

Cette action cholagogue du sorbitol a été étudiée également par ailleurs par VOKAC et SVATOS (91) de Prague et par CAROLI (20) et ses collaborateurs de Paris; ces auteurs ont recherché les effets du sorbitol en tant que stimulant de certaines hormones gastro-intestinales. Ils ont constaté que le sorbitol pouvait être un stimulant de choix pour le pancréazyme endogène; après application intra-duodénale de sorbitol, les auteurs constatent une augmentation des enzymes pancréatiques par rapport à la sécrétion normale de base et ceci de 84 % en ce qui concerne l'amylase, de 96 % pour la lipase et de 116 % pour la trypsine. Cette élévation du taux des enzymes pancréatiques est trouvée dans la première fraction après stimulation duodénale. Bien que le sorbitol n'ait pas été prélevé sur la muqueuse duodénale, il n'y a plus d'effets sécrétoires dans les échantillons suivants:

le taux des enzymes revient très rapidement au taux de base; par contre, si on applique 60 minutes après la 1ère application une solution fraiche de sorbitol, celle-ci déclenche une nouvelle augmentation de l'élimination des enzymes pancréatiques. Le sorbitol en injections intraveineuses ne provoque pas d'actions stimulatrices sur l'élimination des enzymes pancréatiques. Par ailleurs, l'apparition des enzymes apparaît très rapidement après la stimulation dans la première fraction de 15 minutes et s'abaisse très vite, même en présence de sorbitol dans le duodénum. Ceci est en faveur d'une libération de pancréazyme endogène par la muqueuse duodénale. Cette hypothèse est confirmée par l'élimination d'uro-pancréazyme active que les auteurs ont pu mettre en évidence dans les urines des sujets examinés après application intra-duodénale du sorbitol.

Enfin, il est remarquable que l'injection intraveineuse de sorbitol soit tout à fait inefficace en ce qui concerne la sécrétion enzymatique du pancréas. L'ensemble de ces faits permet aux auteurs d'affirmer que le sorbitol n'agit pas par effets pharmacologiques directs sur le pancréas, mais par l'intermédiaire du pancréazyme endogène. Ce mécanisme ressemble d'ailleurs à celui observé par SVATOS (91), PLESSIER et VOKAC, dont les travaux mirent en évidence la sécrétion par la muqueuse duodénale de cholécystokinine endogène; c'est cette hormone découverte par IVY et GOLDBERG (47) et sécrétée en abondance par la muqueuse duodénale sous l'influence du sorbitol qui, d'après SVATOS (91) commanderait les contractions de la vésicule biliaire et le relâchement du sphincter d'Oddi;

C - Cette action cholécystokinétique du sorbitol a été parfaitement étudiée par CAROLI (20). L'expérience de cet auteur porte sur plus de 300 sujets chez lesquels il a été pratiqué des cholécystographies orales et des angiocholégraphies intraveineuses. L'auteur conclut ainsi : "L'effet cholécystokinétique est évident, il débute par une contraction du fond de la vésicule et se poursuit par une contraction généralisée à l'ensemble de la vésicule. Le produit est capable de déclencher l'effet cholécystokinétique de manière cons-

tante; l'effet sur la contraction est durable. 5 fois sur 7, le cholédoque, non visible avant l'ingestion du produit, a été ensuite mis en évidence. Ce chiffre correspond aux plus favorables données de la littérature sur ce sujet... La tolérance a été excellente". Ces travaux ont été confirmés par JOURDE, Mme JOURDE et CH. DEBRAY.

Des travaux semblables ont été menés par WISSMER (98 de Genève;

Après avoir pratiqué 10 tubages duodénaux minutés en utilisant 20 grammes de sorbitol instillé dans la sonde comme stimulant au lieu et à la place de l'huile d'olive et du sulfate de magnésie, l'auteur constate des résultats très nets : tout d'abord on constate un raccourcissement absolument constant du "temps de l'Oddi fermé", celui-ci qui oscille entre 3 et 6 minutes (plus souvent 6 minutes) dans les cas normaux, a été régulièrement de 1 à 3 minutes dans les dix tubages, prouvant ainsi un effet relaxateur évident du sorbitol sur le sphincter d'Oddi.

En outre, le débit biliaire a toujours été augmenté. Alors que le "temps vésiculaire" de bile B est classiquement de 20 minutes, pour un écoulement de 40 cm3, il a été en moyenne de 13 minutes pour un volume identique, alors même que les radiographies annonçaient une hypotonie vésiculaire. Après l'épuisement de l'effet cholécystokinétique du sorbitol, l'auteur essaye une deuxième incitation à l'huile d'olive ou au sulfate de magnésie; contrairement à ce qu'on observe avec ces deux produits, tels qu'on les utilisait jusqu'ici, cette deuxième stimulation n'a jamais ramené de bile vésiculaire, prouvant ainsi l'action de vidange complète sur la vésicule.

En Italie, après les travaux de SABATINI et de GIGANTE (84), précédemment cités sur l'action cholécystokinétique du sorbitol, deux autres chercheurs, PICCINELLI et TIMOSSI (72) ont effectué des expériences voisines; pour ces auteurs, 20 g de sorbitol provoquent une contraction réflexe de la vésicule biliaire et un relâchement du sphincter d'Oddi; cette action étant du même type que celle obtenue

avec le jaune d'oeuf ou le sulfate de magnésie.

Cliniquement, des travaux menés parallèlement par l'ensemble de ces auteurs nouveaux, précédemment nommés, montrent l'action bénéfique du sorbitol dans les affections organiques ou fonctionnelles de la vésicule et des voies biliaires. L'expérience de CAROLI (20) portant sur plus de 300 malades, celle de WISSMER (98) sur 60 malades, celle de PICCINELLI et TIMOSSI (72) sur 70, sont concluantes; le sorbitol est un cholagogue très intéressant et son action cholécystokinétique puissante et douce tout à la fois, est, dans l'ensemble, remarquablement bien tolérée.

D - Par ailleurs, PORCHER et CAROLI (75), ayant eu à pratiquer à la fois une cholécystographie avec un contrôle d'évacuation et un examen d'estomac chez un malade qui ne pouvait pas prolonger son séjour à l'hôpital, ont ajouté au lait baryté classique qu'exigeait l'exploration gastrique, 30 g de sorbitol afin d'obtenir simultanément une exploration gastrique orthodoxe et une réponse de la vésicule biliaire à un cholérétique. Ces auteurs constatent une action cholérétique moyenne, une indifférence gastrique complète, l'estomac se comportant exactement comme il se comporte vis-à-vis d'un lait baryté classique et surtout une accélération considérable du transit, non seulement du grêle, mais du colon descendant, le grêle étant dessiné dans sa totalité sans aucune image d'hypersécrétion ni d'altération du relief familier; la tonalité de l'image colique étant particulièrement homogène, bien que sans contraste.

Les observations similaires pratiquées sur 10 malades ont donné des résultats semblables. Les auteurs ont ensuite cherché à obtenir des résultats comparables en additionnant du citrate de soude au lait baryté. L'accélération du transit est beaucoup moins grande qu'avec le sorbitol; au surplus les images n'ont pas la même qualité d'homogénéité.

Des résultats aussi spectaculaires ont été obtenus par MOULLART d'Amiens dont l'expérimentation portant sur 30 malades a montré 22 cas ayant répondu très favorablement au traitement par le sorbitol.

III - C'est pourquoi, après ce rappel rapide des études ayant porté sur les propriétés de la choline et du sorbitol en pathologie hépato-digestive, il nous semble intéressant d'étudier l'association de ces deux produits dont les propriétés semblent se compléter d'une façon remarquable, et cela plus particulièrement dans certaines affections bilio-digestives, à savoir les syspepsies hyposthéniques, les dystonies vésiculaires et les constipations de type hépato-vésiculaire.

Innombrables en effet sont les patients qui se plaignent de "leur foie". En réalité, la plupart d'entre eux ont une fonction hépatique très honorable, mais souffrent tout simplement d'une dyspepsie d'origine vésiculaire. Ces derniers sont ces malades qui se réveillent fatigués, nauséeux, la bouche amère; ils baillent après les repas, trouvent que leur digestion n'en finit plus, se sentent ballonnés et dégrafent, qui leur ceinture, qui leur gaine; ce sont souvent des constipés, qui, parfois, ont des débâcles diarrhéiques, surtout après le petit déjeuner; ce sont également de nombreux migraineux. En fait, quelle est l'origine de leurs troubles ? Pour quelques-uns, il s'agit d'une cholélithiase et le traitement en est bien connu. Mais chez la majorité de ces patients, la cholécystographie montre une vésicule d'aspect presque normal, ou, tout au plus, une certaine paresse d'évacuation.

Ces malades appartiennent à l'immense groupe de ces dyskinésies vésiculaires que CAROLI (20) a si bien individualisés, grâce à ses recherches de radio-manométrie biliaire, et qu'il est généralement possible d'identifier en pratique courante par la technique du tubage duodénal minuté. Celui-ci a permis de constater que les dyskinésies les plus fréquentes consistaient en hypertonie ou en un spasme du sphincter d'Oddi.

Lorsque seule la paresse vésiculaire est à incriminer, les cholécystokinétiques sont naturellement indiqués; par contre, lorsque l'ODDI reste fermé, la situation est un peu différente; les choses se passent comme si, d'une main, on comprimait une poire en caoutchouc, tandis que de l'autre, on obturait son orifice; l'organe est mis sous tension, ce qui engendre douleur et malaise. La thérapeutique doit donc être ambivalente et viser à stimuler la vésicule tout en relâchant le sphincter d'Oddi. Ces notions ont conduit les médecins à utiliser de nombreux antispasmodiques pour lutter contre ces hypertonies oddiennes; souvent, leur succès est inconstant, fugitif et partiel. Récemment les travaux de CAROLI, de JOURDE et de CHARLES DEBRAY ont montré que le sorbitol remplissait parfaitement ces deux fonctions. On sait en effet que dans les atonies ou hypotonies vésiculaires la bile, ne s'écoulant pas régulièrement, risque de s'infecter; la meilleure façon de lutter contre cette rétention chronique consiste à assurer un drainage régulier de l'organe par un cholécystokinétique doux et puissant tout à la fois; le sorbitol. D'autre part, la stase biliaire aboutissant souvent à une hépatopathie , il nous a semblé intéressant d'associer un cholérétique protecteur de la cellule hépatique : la choline. C'est cette association que nous nous proposons d'étudier dans les dyspepsies hyposthéniques, dans les migraines, dans les dyskinésies vésiculaires, ainsi que dans les constipations chroniques.

CHAPITRE II

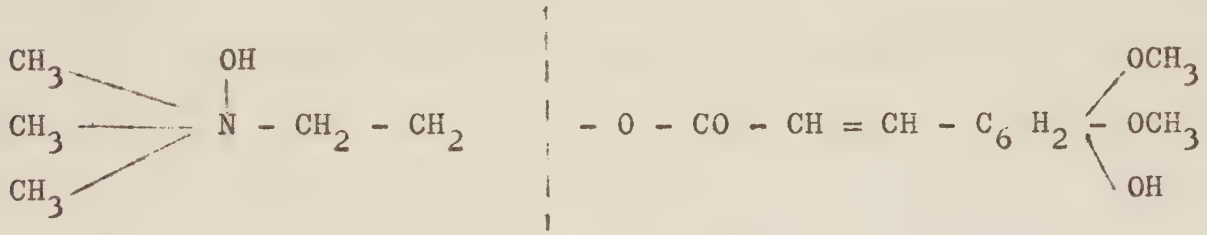
CONSIDERATIONS CHIMIQUES ET PHARMACOLOGIQUES SUR LA CHOLINE, LE SORBITOL ET L'ASSOCIATION CHOLINE - SORBITOL

LA CHOLINE

A - HISTORIQUE

Il y a un peu plus de cent ans, en 1849, STRECKER observait à Tubigen au cours de ses recherches sur la bile de porc, la présence d'une base forte précipitant avec le chlorure de platine; ce précipité jaune obtenu ne put être analysé et n'attira pas ainsi l'attention. Cette substance tomba ainsi dans l'oubli.

En 1852, VON BABO et HIRSCHEBRUNN découvrent dans les graines de Sinapis nigra (moutarde noire) un glucoside : la sinalbine. Dans la portion basique de ce glucosique, la sinapine, ils décelèrent une base d'ammonium quaternaire unie sous forme d'ester de l'acide sinapique.



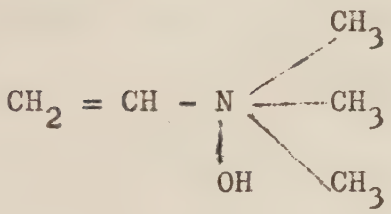
Choline | Acide sinapique.

VON BABO et HIRSCHBRUNN appelèrent cette base la Sinkaline.

En 1862 STRECKER s'attaqua de nouveau aux substances retirées de la bile et entreprit des recherches rigoureuses qui lui permirent d'isoler ses constituants en plus grande quantité. Du fait de leur existence dans la vésicule biliaire il appela le composé le plus important : "La choline". Des recherches ultérieures permirent d'identifier la choline de Stracker à la sinkaline.

En 1865, LIEBREICH isolait du protagon, mélange de substances cérébrales comprenant des cérébrosides et des phosphatides, une substance identique à la choline qu'il désigna sous le nom de "neurine". Par suite de cette dénomination il y eut une confusion dans toute la vieille littérature jusqu'à ce que le nom de choline fût réservé à la base de Strecker.

Sous le nom de "neurine" on désigna, par contre, la base vinylique, c'est à dire l'anhydride de choline.

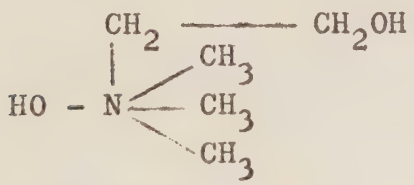


Neurine (Hydroxyde de triméthyl-vinyl-ammonium).

B - CONSTITUTION ET PROPRIETES CHIMIQUES

La choline est une base d'ammonium quaternaire de formule brute $C_5 - H_{15} - NO_2$

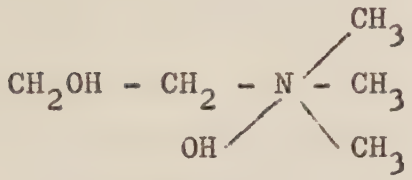
Sa constitution chimique est :



La preuve qu'il s'agit bien de l'hydroxyde de triméthyl-oxythyl ammonium fut apportée par VON BAEYER qui réussit à préparer la choline en traitant avec l'acide iodhydrique et l'oxyde d'argent la neurine (hydroxyde de triméthyl-vinyl-ammonium).

La choline est, par sa nature, à la fois alcool et base forte. Elle donne avec les acides, des sels ou des esters. Dans une solu-

tion chlorhydrique diluée, il se forme aisément du chlorure de choline qui est insoluble dans l'éther, le chloroforme et le benzol. Ce sel présente une grande stabilité, même à l'ébullition en milieu acide. La choline est, comme l'acétylcholine et la plupart de ses sels, soluble dans l'eau et, par contre insoluble dans l'éther et le chloroforme. Par chauffage dans le vide, la choline se décompose à partir de 40° C., en triméthylamine et glycol.



Choline

$$(CH_3)_3 - N + CH_2OH - CH_2OH$$

Triméthylamine Glycol

La choline à l'état libre est un sirop incolore; elle peut aussi dans certaines conditions, se présenter sous la forme d'une masse cristalline fondante. La choline, par suite de sa forte basicité, fixe faiblement le gaz carbonique et se transforme en carbonate de choline. On pense que la forme cristalline de la choline est, en réalité, le carbonate.

Le chlorure de choline fond au contact de l'air; il est stable en solution jusqu'à 70° C., alors que la choline, comme il a été dit, se décompose à partir de 40° C. Les deux substances, d'après ROMAN, sous leur forme soluble, ne sont modifiées ni par la lumière ni par la lumière ultraviolette.

C - <u>METABOLISME</u> :

La choline introduite dans l'organisme est utilisée pour une part à la fabrication de l'acétylcholine et déplace l'équilibre acétylcholine-cholinestérase en faveur de l'acétylcholine; l'effet parasympathicomimétique se trouve ainsi renforcé.

POPPER constate que la plus grande partie de la choline admi-

nistrée oralement est transformée en triméthylamine dans le tractus intestinal, cette substance étant rejetée dans l'urine surtout sous forme d'oxyde; en outre, cette excrétion sera diminuée dans les maladies hépatiques. La transformation par les bactéries intestinales commence dans la partie supérieure du tractus intestinal. On présume que la choline qui n'est pas ainsi transformée est absorbée, car les bactéries intestinales sont incapables de transformer la choline en produits azotés autres que la triméthylamine alors que l'on ne peut trouver de quantité appréciable de choline dans les selles même quand la formation de triméthylamine est diminuée. La formation de triméthylamine peut être changée par altération de la flore bactérienne; par ailleurs, la choline peut être protégée de l'action bactérienne par administration d'auréomycine.

D - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

1 - Action lipotropique :

Comme nous l'avons vu dans l'introduction de cette étude, c'est en 1935 que BEST, HERSCHEY et HUNTZMAN ont montré que l'on peut obtenir une dégénérescence graisseuse du foie avec un régime riche en graisse et pauvre en protides et que la choline empêche ce phénomène.

CHANON et WILKONSON ont confirmé ce fait et ont, de plus, montré que l'infiltration graisseuse se fait essentiellement par les glycérides, la teneur du foie en esters du cholestérol et des lécithines étant d'autant plus élevée que le foie est moins gras. Ils concluent que l'action protectrice des protides vis-à-vis de la stéatose est due à des amino-acides donnant naissance à de la choline.

Par ailleurs, JUNKERSDORF et KOHLE décrivent une infiltration graisseuse du foie chez un chien jeûnant depuis 11 jours et que la choline fait régresser. En outre les travaux de GORCY et SELLER ont montré que les facteurs lipotropes : la choline ou la méthionine,

associés à un régime riche en protides rendent les rats moins sensibles à l'intoxication par C.C.L. MOON, faisant en 1934 une revue générale de la question de l'origine alcoolique des cirrhoses, concluait qu'aucune expérimentation n'avait réussi à produire une cirrhose chez l'animal par l'alcool, excepté chez le lapin; depuis, CONNOR et CHAIKOFF en 1938, ont produit des cirrhoses chez un chien ayant déjà un foie gras d'origine alimentaire en lui faisant ingérer de l'alcool; en 1940, ces auteurs devaient produire des cirrhoses avec le seul régime alimentaire; cependant l'alcool aggrave ces cirrhoses, alors que la choline l'améliore. C'est alors que BEST réalise l'expérience suivante : il soumet 188 rats blancs mâles à un régime contenant tous les éléments nutritionnels adéquat mais contenant le minimum de facteurs lipotropes, de façon à n'obtenir que 2 % de dégénérescence graisseuse. En administrant à un lot de rats un supplément calorique de 15 % sous forme d'alcool, il obtient alors un pourcentage élevé de dégénérescence graisseuse. En administrant à un autre lot un supplément calorique de 25 % sous forme de sucre, il obtient un pourcentage encore plus élevé de dégénérescence graisseuse. Il conclut que tout se passe comme si, pour un taux calorique donné, une certaine quantité de facteurs lipotropes était nécessaire, dose qui deviendrait insuffisante si on élevait le taux calorique au moyen de substances ne contenant pas de facteurs lipotropes.

De l'ensemble de ces travaux il résulte que la surcharge puis la dégénérescence graisseuse qui constitue une des lésions essentielles au cours du processus cirrhotique sont associées plus ou moins étroitement à la carence en facteurs lipotropes. Cette carence en facteurs lipotropes est capable d'engendrer une dégénérescence graisseuse, puis une cirrhose. Les facteurs lipotropes guérissent ou diminuent ces lésions en activant le métabolisme des phospholipides; l'usage des isotopes 15 N et 32 P a permis de montrer chez l'animal que l'administration de choline stimule notablement la synthèse des phospholipides hépatiques, favorise l'utilisation des graisses dans le foie, et sans doute aussi, leur transport.

En somme, les facteurs lipotropes dont la choline est le type, semblent dans une large mesure capables de prévenir expérimentalement et cliniquement, l'apparition des stéatoses et des cirrhoses par le tétrachlorure de carbone et l'alcool.

2 - Action hypocholestérolémiante de la choline.

BENARD (10) et ses collaborateurs, étudient chez le rat le rôle de choline sur la surcharge cholestérolique expérimentale du foie. Certains des animaux sont soumis à un régime stéatogène, d'autres sont intoxiqués au tétrachlorure de carbone. Dans chacune de ces deux séries les animaux ont été partagés en trois lots, le 1er a servi de témoin, tandis que les rats du 2ème et 3ème lots ont reçu tous les jours, dès le début de l'expérience, une injection sous-cutanée de 40 mg de chlorhydrate de choline.

Le cholestérol a été dosé dans le tissu hépatique selon la technique de Delsal; les auteurs constatent alors que la choline a diminué non seulement les lipides totaux du foie, mais aussi le cholestérol total. Chez les rats soumis uniquement aux agents stéatogènes, le rapport cholestérolique est de 0,419; sous l'action de la choline, le rapport tombe à 0,190, chiffre qui s'éloigne de peu de la valeur normale (0,156 d'après BEST et ses Collaborateurs (11).

Des constatations très voisines sont faites par HERMANN (44). Ce dernier expérimente chez la poule; après avoir provoqué par le régime une hypercholestérolémie chez 25 poules servant de témoins, l'auteur donne à 25 autres poules un régime identique, plus 0,5 g de chlorure de choline; il constate alors, chez ces dernières, une diminution sensible du taux de cholestérol dans le sang, dans l'aorte, dans le muscle cardiaque et dans le foie.

Par ailleurs, l'auteur continue ses travaux chez des malades atteints d'hypercholestérolémie et d'affection de l'artère coronaire. La diminution des graisses animales dans le régime et l'administra-

tion d'iodure de potassium et d'extrait de thyroïde ont abaissé le taux de cholestérol dans le sang, après un délai variant de 6 mois à 2 ans. L'administration de choline a produit, dans la majorité des cas, une réduction du taux du cholestérol sanguin et une légère augmentation des graisses phosphorées après 2 à 6 mois de traitement.

3 - Action lipotropique de la choline dans la thérapeutique du diabète.

Des altérations morphologiques du foie ont été reconnues depuis longtemps au cours du diabète : VINKER en 1925, PRISCH et WAGNER en 1927, WHITE en 1932, récemment BASTENIE et RUTMAN (7) constatent que chez 60 diabétiques décédés, 40 présentaient à l'autopsie des lésions du foie : sclérose hépatique (3), cirrhose hépatique (7), cirrhose bronzée (3), surcharges graisseuses (16), dégénérescence graisseuse (11).

Cette dégénérescence graisseuse, manifestement indépendante d'une carence en insuline, peut être empêchée par l'administration de pancréas per os; l'action favorable du pancréas sur le métabolisme des lipides fut d'abord attribué à la lécithine puis à un des constituants de ce corps : la choline.

BASTENIE, KOWALEWSKI et RUTMAN (7) étudiant l'influence des facteurs lipotropes sur la glycorégulation, observent que tous les patients traités par les facteurs lipotropes ont montré une amélioration du métabolisme des hydrates de carbone, se traduisant par une diminution de la glycémie à jeun et une réduction marquée de la glycosurie en 24 heures. Chez 10 malades dont le diabète datait de 5 mois à 17 ans, la glycémie tombe en moyenne de 2,82 g à 1,48 g°/$_{oo}$ chez les diabétiques maigres et de 2,09 g à 1,21 g °/$_{oo}$ chez les obèses. Dans tous les cas, le régime restant constant, la dose d'insuline a été abaissée. Sur 10 malades, 4 recevant de 60 à 100 unités d'insuline-globine, n'avaient plus besoin, après traitement, que de 20 à 60 unités; 5 autres réclamant de 25 à 40 unités d'insuline-

protamine-zinc se contentaient à la fin du traitement de 10 à 30 unités. Le dernier recevant 40 unités d'insuline ordinaire était équilibré à la fin du traitement avec 20 unités.

4 - Action lipotrope de la choline dans l'artériosclérose

Il est intéressant de rappeler les résultats communiqués à ce sujet, il y a quelque 10 ans, par MORRISON et GONZALES (60). Ces auteurs ont rapporté les résultats cliniques portant sur 230 malades atteints de thrombose coronaire aiguë et d'infarctus du myocarde suivi pendant 3 ans. MORRISON et GONZALES - (60) divisent ces malades en 2 groupes : au 1er, ils donnent un simple traitement symptomatique; au 2ème, 6 à 32 grammes de choline par jour; au bout de 3 ans, on a 30 % de mortalité chez les témoins et 12 % seulement chez ceux traités par la choline; cette dernière étant administrée sous forme de bicarbonate, a été toujours bien tolérée;en outre, le nombre de journées de maladie a été nettement inférieur chez les sujets traités, ces derniers présentant une amélioration significative des signes cliniques et des différentes épreuves de laboratoire; l'ensemble de ces résultats fait dire aux auteurs : "l'efficacité de la choline dans les lésions artérioscléroticques humaines est ainsi démontrée statistiquement".

Des conclusions très voisines sont faites par FIUZY ("Diététique préventive et thérapeutique de l'artériosclérose").

Chez l'artérioscléreux, l'auteur recommande :

régime : fruits, lait, etc...
vitamines : B, E et F,
lipotropes : les donner en grandes quantités : "inonder l'organisme préventivement et thérapeutiquement de ces régulateurs du métabolisme des graisses et de ces facteurs de protection de l'activité hépatique".

Pour POMERANZE (74) : ("Etiologie et traitement de l'artériosclérose").

" Comme mesures thérapeutiques on recommande avant tout le régime, mais celui-ci doit rester nutritionnellement suffisant... Les suppléments nutritionnels doivent inclure les vitamines, en particulier celles du groupe B, ainsi que les agents lipotropes choline, méthionine. Les lipotropes ont un effet favorable sur les troubles du complexe chylomicron et lipomicron.

5 - Action lipotrope de la choline en dermatologie

Il s'agit du traitement du psoriasis, envisagé en tant que trouble du métabolisme des lipides. Des travaux cliniques ont été faits par GROSS et KESTEN chez 235 malades portant sur une période de 10 ans; en vue de juger de la valeur de la théorie suivant laquelle le psoriasis serait associé à un trouble du métabolisme des lipides, les auteurs ont étudié la réponse de 235 sujets atteints de cette affection à la thérapeutique lipotrope.

Les auteurs administrent aux malades 15 à 60 g de lécithine du soja (fournissant environ 1 à 1,50 g de choline et d'inositol). Par ailleurs, le régime était pauvre en graisses et en cholestérol. Le traitement a été continué pendant 1 an . Parmi les malades qui reçurent le traitement, 15 furent exempts de toute lésion durant une période ultérieure de 2 ans ½, 61 % furent améliorés mais n'eurent que des rémissions partielles et 24 % restèrent sans amélioration. En outre, le taux de cholestérol élevé chez 25 % des sujets fut réduit chez 58 % d'entre eux. C'est pourquoi les auteurs concluent que la thérapeutique lipotrope corrige certains défauts du métabolisme dans le psoriasis, mais ne guérit pas toutefois la maladie.

6 - Action lipotrope de la choline en pédiatrie (toxicose des nourrissons.)

On groupe sous le nom de "toxicose" des états neurotoniques,

dyspepsie aiguë, gastro-entérite grave, choléra infantile, présentant un tableau clinique où s'associent : déshydratation et troubles digestifs, vomissements et surtout diarrhée.

Pour GENTILLY (40) dans la gastro-entérite infantile, le facteur le plus important de la toxicose est l'insuffisance fonctionnelle du foie. L'auteur rapporte les résultats favorables de l'administration de chlorure de choline dans 25 cas. La choline agit en renforçant le pouvoir antitoxique du foie; par le contrôle des vomissements et de la déshydratation elle provoque la prompte régression de tous les symptômes cliniques. Les 5 malades chez qui le traitement a échoué ont été traités trop tard.

SALET (85) observe de même que l'atteinte des principaux viscères : foie et reins, joue un rôle capital dans la toxicose. L'hépatostéatose est fréquente au cours des toxicoses, comme le prouvent les examens nécropsiques et les ponctions biopsies. Elle peut être précoce, apparaissant dès les 24 à 48 heures, ou au contraire tardive, réalisant le tableau de l'"hépatostéatose tardive" de Julien Marie. Fait important, il s'agit de lésions réversibles susceptibles de régresser ou de guérir complètement; les ponctions-biopsies l'ont démontré. Cette surcharge graisseuse se manifeste cliniquement par: la persistance des troubles digestifs, l'altération de l'état général malgré la réhydratation, l'abaissement du taux de prothrombine, l'apparition d'hémorragies, l'augmentation du volume du foie. Il est important , conclut l'auteur, de traiter les toxicoses, dès leur début, par des substances lipotropes telles que la choline, dont l'action protectrice sur le foie est indéniable.

II - ACTION SECRETOIRE DE LA CHOLINE

Cette action a été bien mise en valeur par DESGREZ (31); on connait depuis longtemps l'action de la pilocarpine; or, comme la pilocarpine et la choline renferment un commun groupement de triméthylamine, comme elles se dédoublent l'une et l'autre par action de

l'eau seule avec production de cette base, l'auteur pense que ces analogies de constitution chimique et de facile décomposition peuvent entraîner une analogie d'effet physiologique; c'est à dire que la choline doit bien exercer, à la façon de la pilocarpine, une influence marquée sur les phénomènes sécrétoires. L'intérêt de cette question résidant non seulement dans la démonstration de l'action d'un groupement chimique défini sur un ordre de phénomènes physiologiques, mais encore dans le fait que la choline est une base très répandue dans l'organisme il convient de déterminer ces différents rôles.

L'auteur entreprend alors une série d'expériences que nous avons relatées dans l'introduction de cette thèse. Rappelons seulement qu'après avoir injecté par voie intraveineuse, chez le lapin et le chien, de la choline, à raison de 2 à 15 mg par kg d'animal, on obtient une augmentation très nette des sécrétions :

- salivaire
- rénale
- biliaire
- pancréatique.

L'auteur conclut "... bien qu'elle constitue un produit du dédoublement des albumines, la choline ne peut donc pas être considérée comme inutile à l'organisme qui la produit et la reçoit. Les expériences précédentes établissent qu'elle agit par son groupe triméthylamine, identique d'ailleurs à celui de la pilocarpine, pour provoquer, comme cette dernière, une action favorisante marquée sur les sécrétions externes".

Par ailleurs, la choline et le pacyl (dérivé de la choline) ont été utilisés pour influencer la sécrétion acide de l'estomac. La choline provoque chez le malade reconnu achlorhydrique par le test de Boas-Ewald et chez qui apparaît encore de l'acide chlorhydrique libre après injection d'histamine, un épanchement d'acide chlorhydrique. Les effets secondaires qui apparaissent avec l'his-

tamine ou la pilocarpine font défaut avec le pacyl ou la choline. L'administration prolongée est supportés sans dommages et on observe un accroissement du bien-être, général avec augmentation de poids. Par administration intestinale on provoque aussi une vive activité de la sécrétion (KELLERMAN).

III - ACTION MOTRICE DE LA CHOLINE.

1 - En chirurgie :

L'atonie post-opératoire est une des indications les plus spectaculaires de la choline. MARSALEK a obtenu avec le chlorure de choline, des résultats remarquables alors que l'acétylcholine avait échoué. RUTENBECK et REGUS ont également utilisé avec succès la choline dans les rétentions urinaires post-opératoires. On obtient également de bons résultats dans les paralysies stomacales et intestinales post-opératoires, dans la paralysie intestinale de la péritonite, de la narcose chloroformique et autres (MAGNUS, KLEE et GROSSMANN). L'iléus paralytique réagit aussi favorablement à la choline (MAGNUS et RUTENBECK). Les injections de choline doivent éventuellement être répétées.

2 - Sur le péristaltisme intestinal :

Les propriétés parasympathicomimétiques du chlorure de choline se manifestent enfin par une augmentation légère du péristaltisme intestinal, qui permet un cheminement plus rapide du bol alimentaire dans les organes digestifs, et, dans une certaine mesure, évite la constipation et ses conséquences.

IV - ACTION DE LA CHOLINE DANS LES TROUBLES CIRCULATOIRES.

Des résultats très intéressants ont été obtenus avec la choline dans les états vasculaires hypertoniques et spasmodiques. SCHLIEPHAKE

a obtenu avec du chlorure de choline et d'acétylcholine une baisse importante de la tension artérielle : chez les hommes à tension normale, la baisse de la tension après administration de choline est un peu plus faible et se tient aux environs de 15 mm de mercure. STEJEKAL a démontré que dans l'hypertension essentielle qui n'a pas pour origine le rein ou l'artériosclérose, il survient un effet de dépression après administration de choline. RUTENBECK a pu améliorer les états hypertoniques au moyen de la choline.

Presque tous les cas de spasmes vasculaires, tels que la maladie de Raynaud ou l'asthme cardiaque, répondent favorablement à la choline (SCHONHOLZ et WERNER). Les troubles vaso-moteurs qui apparaissent comme l'expression d'une hyper-excitabilité sympathique ont pu être évités avec la choline; tels par exemple, les maux de tête, les battements de coeur, les vertiges. RUTENBECK a obtenu également de bons résultats avec la choline dans la maladie de Raynaud et dans les maladies vasculaires des types artériosclérose et diabète, ainsi que dans l'artériosclérose cérébrale et les crampes vasculaires fonctionnelles.

Par ailleurs, la choline possède une action hyperhemiante notable. Cette action hyperhémiante de la choline, provoquée par l'élargissement du diamètre des vaisseaux, a été utilisée par Frankel et aussi RASSIGA pour supprimer les contractures cicatricielles (cicatrices vicieuses) d'origine dermatogène avant tout, mais aussi les déformations en profondeur. L'hypertémie exerce une action ramollissante sur les tissus, surtout quand elle est combinée avec un traitement physique.

V - ACTION DE LA CHOLINE EN RHUMATOLOGIE.

Les dérivés choliniques administrés par voie parentérale agissent comme l'histamine et le venin d'abeille; ils accroissent de 10 fois la circulation capillaire du muscle au repos. Les composés

choliniques sont donc ainsi employés dans les arthrites rhumatismales, les névrites, les paralysies nerveuses, les rhumatismes musculaires, les arthroses (RUTENBECK), la péri-arthrite huméroscapulaire, le lumbago,dans les séquelles des distorsions et les fractures (REGUS).

Par ailleurs, MUNCH signale chez 51 malades atteints d'arthrose déformante les très bons résultats obtenus en faisant un traitement par injection de citrate de choline, hyaluronidase et procaïne.

VI - ACTION DE LA CHOLINE SUR L'HEMATOPOIESE.

DANLELOPOLU et BRAUNER ont traité 3 malades avec anémie grave chez lesquels l'hépatothérapie n'avait donné aucun résultat; avec la choline et l'acétylcholine, administrées en injections intraveineuses, intra-musculaires ou sous-cutanées, l'état général des malades s'est amélioré et il y a eu un accroissement du nombre des érythrocytes avec augmentation du taux d'hémoglobine dans le sang. Après quoi, on observa comme signe de régénération du sang une augmentation du nombre des réticulocytes ainsi qu'un renforcement de l'anisocytose, de la poïkilocytose et de la polychromasie des érythrocytes.

En Italie, CANIGGIA (17) a poursuivi des travaux très voisins; l'auteur a étudié 12 malades qui comprenaient 2 anémies pernicieuses, 2 ictères hémolytiques, une anémie grave post-hémorragique, une anémie hypochrome également grave; enfin 6 anémies toxi-infectieuses de causes diverses.

Tous ces malades ont reçu de 1 à 2 g par jour de chlorure de choline, pendant 10 à 20 jours. Deux d'entre eux ont reçu, en outre; du fer porphyrisé. L'auteur a fait tous les examens habituels avant et après traitement et il a constaté les résultats suivants :

a - Dans tous les cas sauf 2, où l'augmentation a été passagère ou négligeable (anémie pernicieuse grave et ictère hémolytique), le nombre des cellules rouges a augmenté.

b - Les leucocytes ont augmenté dans 8 cas et diminué dans 2, mais les variations ont été peu importantes.

c - Le nombre des plaquettes a augmenté nettement chez 5 malades, peu chez 3 autres et a diminué dans 2 cas.

d - Les malades ayant reçu de la choline et du fer ont montré à la fois une action régénératrice des globules rouges et une augmentation de l'hémoglobine.

L'explication de ces effets a donné lieu, de la part de l'auteur, aux hypothèses suivantes:

1 - Le groupe méthyle labile de la choline interviendrait dans l'hématopoïèse, peut être en favorisant la synthèse de la méthionine indispensable à l'augmentation du nombre des cellules rouges.

2 - Le médicament agirait par son action lipotrope en améliorant le fonctionnement de la cellule hépatique si fréquemment perturbée dans les anémies.

3 - Son action sur le transport des graisses réduirait le taux de celle-ci dans la moëlle osseuse et améliorerait sa fonction.

VII - ACTION DE LA CHOLINE SUR LE SYSTEME NEURO-VEGETATIF

Pour juger les possibilités d'emploi thérapeutique de la choline et de ses dérivés, il est indispensable de se souvenir que la choline est un parasympathicomimétique et que son action s'exerce en premier lieu sur le système neuro-végétatif.

Or, nous connaissons les liens étroits qui relient le système neuro-végétatif aux mécanismes de la régulation hormonale, aux métabolismes des substances minérales, au pH sanguin, etc... et quels sont ses rapports intimes avec le comportement psychique. On doit signaler en outre que, dans le cerveau moyen, on trouve à côté des centres végétatifs supérieurs (hypothalamus), le centre des comportements affectifs (angoisse, peur, joie, etc...). Aussi est-il nécessaire de ne pas considérer uniquement les fonctions isolées du sympathique et du para-sympathique mais d'interpréter le rôle du système nerveux végétatif dans la maladie comme une des parties principales de l'ensemble. Chaque étape pathologique s'accompagnant d'une modification de l'état fonctionnel du système neuro-végétatif, on devrait donc, dans la thérapeutique des maladies aiguës, ou chroniques, tenir beaucoup plus compte des modifications de ce système et essayer d'influencer favorablement par lui le cours de la maladie.

Or, dans bien des cas, la choline semble être cet intermédiaire précieux.

E - PROPRIETES THERAPEUTIQUES

La découverte des principales propriétés thérapeutiques de la choline par les chercheurs américains, en particulier de ses propriétés lipotropes a provoqué il y a une douzaine d'années une vague d'enthousiasme considérable. Certains auteurs y voyaient la "Panacée Universelle" dans le traitement de certaines maladies, la cirrhose en particulier, mais, à mesure que le produit était mieux connu, à la lumière des travaux expérimentaux et cliniques, à la suite aussi d'un certain nombre d'échecs en thérapeutique, certains auteurs en sont venus à n'accorder à la choline qu'un intérêt minime, voire même nul.

Nous pensons qu'entre l'enthousiasme général des premières années et l'opinion désabusée, voire négative de certains à l'heure actuelle, la vérité se trouve dans le juste milieu. La choline pos-

sédant indéniablement les propriétés que nous venons de citer, son action est, avant tout, préventive et curative, associée étroitement au traitement symptomatique des affections suivantes :

1 - Affections du foie :

Dyspepsies hyposthéniques : sub-ictère - état saburral - intolérance alimentaire - migraine - urticaire.

Congestion du foie et poussées hépatalgiques à répétitions.

Séquelles d'ictère.

Etats précirrhotiques et cirrhose graisseuse.

2 - Affections de l'Etat général:

Troubles du métabolisme des lipides et du cholestérol.

Artériosclérose

3 - Diabète :

Adjuvant de l'insuline au cours du traitement du diabète.

4 - Chirurgie - traitement hépatique pré et post-opératoire :

- II -

CONSIDERATIONS CHIMIQUES ET PHARMACOLOGIQUES SUR LE SORBITOL

A - HISTORIQUE

Le sorbitol, hexalcool dérivé du glucose, est très répandu dans la nature. Il existe en particulier, dans de nombreux fruits de la famille des rosacées, dans les algues et le tabac. De multiples essais furent faits pour l'isoler. C'est à J. BOUSSINGAULT que revient ce mérite, en 1872, en partant du jus des airelles. Les baies d'airelles et de sorbier constituent d'ailleurs sa source la plus abondante. C'est de ces derniers qu'il a tiré son nom.

Mais il est actuellement préparé synthétiquement par hydrogénation du glucose ou du dextrose. Son absence de toxicité, sa résistance aux fermentations enfin son caractère d'agent mouillant, l'ont fait utiliser dans l'industrie alimentaire; il est en outre employé dans de nombreuses autres branches industrielles pour éviter la dessication (industrie textile, industries des tabacs, des résines et des vernis , ainsi que dans la préparation de la vitamine C).

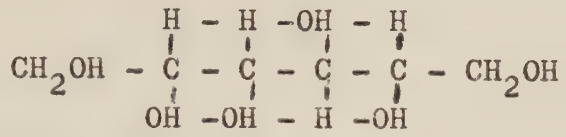
Son emploi en thérapeutique est beaucoup plus récent; on peut même dire que le sorbitol a subi une profonde révision pharmaceutique et a été pratiquement redécouvert.

B - PROPRIETES CHIMIQUES

Le sorbitol est un polyalcool hexylique, isomère du mannitol et dextrogyre de formule linéaire :

$CH_2OH\ (CHOH)\ 4\ CH_2OH$

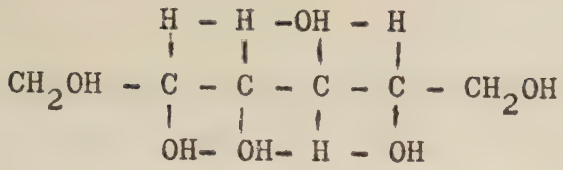
et développée :



Sa préparation peut s'obtenir suivant le procédé MERCK (U.S.A.) par hydrogénation du dextrose par hydrogène gazeux en présence d'un catalyseur. La solution aqueuse de sorbitol est désionisée au préalable par passage dans un échangeur d'ions cationiques, anioniques. On prépare le catalyseur à l'abri de l'air en attaquant un alliage 50/50 Ni-Al par une lessive de soude; la bouillie de nickel purifiée est chargée dans un autoclave avec la solution de dextrose. On admet ensuite d'hydrogène sous pression et on poursuit la réduction pendant 3 heures à température supérieure à 150° C et pression de 65 kg par cm^2; il faut environ 11 m^3 d'hydrogène pour 100 kg de dextrose mis en oeuvre, l'hydrogène étant produit par électrolyse.

La solution de sorbitol est filtrée deux fois pour la récupération du catalyseur, puis désionisée par résine échangeuse d'ions. Cette solution à 30 % de sorbitol peut être employée telle quelle ou concentrée sous vide, on obtient ainsi une poudre blanche, cristalline sans odeur, d'une saveur sucrée, agréable au goût, très hygroscopique; le sorbitol est très soluble dans l'eau, mais presque insoluble dans les solvants organiques habituels.

Son poids moléculaire est de 182, il présente deux points de fusion, 95° et 97°, 7 C; sa densité est de 1,472 à - 5°; le sorbitol est stable à l'état sec et en solution aqueuse stérile; il n'est pas attaqué par les acides et les alcalis dilués à froid, ni par l'oxygène atmosphérique. Si nous reprenons la formule développée du sorbitol :



nous constatons que la substitution du groupe aldéhydique par un groupe alcoolique primaire fait que le sorbitol, nonobstant l'étroite affinité chimique, se différencie, tant du point de vue pharmacologique que du point de vue métabolique, du glucose, tout en gardant cependant d'étroits rapports avec le métabolisme des hydrates de carbone.

Pour PICCINELLI (72), le sorbitol utilisé sous forme radioactive, présente chez le rat, par rapport au glucose, une utilisation énergétique supérieure dans le cas de l'administration endopéritonéale un peu inférieure, mais nettement retardée dans le cas de l'administration orale, car il est absorbé très lentement par le tractus intestinal, il est incapable de pénétrer dans les cellules même en présence d'insuline (Wick). Enfin et toujours en net contraste avec le glucose, il n'est pas métabolisé par l'animal hépatectomisé (WICK et DURY).

La nécessité de la présence du parenchyme hépatique est justifiée par la présence dans celui-ci d'une déshydrogénase spécifique, isolée sous forme pure par BLAKLEY, qui transforme le sorbitol en cétose correspondant, c'est à dire la fructose, qui, à son tour, après phosphorylation, peut être ultérieurement dégradé selon le schéma classique de la glycolyse, ou bien déposé sous forme de glycogène dans les tissus en passant par les esters phosphoriques du glucose (MERS). L'oxydation en lévulose, déjà étudiée en 1914, par EMBEN et GRIESBACH avec la perfusion du foie de chien traité par la phloridzine, travaux confirmés plus tard par AUSCHEL, SILVER et REINER, représente l'étape métabolique fondamentale qui permet l'utilisation in vivo du sorbitol.

Après administration intraveineuse de cet hexalcool, il se produit une élévation réduite de la sorbitolémie, mais par contre le taux des sucres réduits dans le sang augmente, dans un premier temps

la fructosémie, dans une deuxième étape et d'une manière prolongée la glycémie (SEEBERG - TODD); à la suite de l'administration intrapéritonéale on observe également une hyperglycémie et une hyperlactacidémie.

Identiques sont les conclusions de MOUNIER, BEAULATON et MUGUET de Montpellier (62); ces auteurs, expérimentant tout d'abord chez le chien, pratiquent chez ce dernier des épreuves d'hyperglycémie provoquée tout d'abord par l'injection de 1 g de glucose par kg, puis, 8 jours plus tard, de 1 g de sorbitol par kg de poids. Les résultats étant donnés sous forme de courbe, les auteurs constatent que dans les deux cas, on obtient une élévation du glucose sanguin, la courbe présentant deux sommets : le 1er 15 minutes environ après,l'injection de glucose est toujours supérieur à celui obtenu avec le sorbitol.

Après leur étude chez le chien les auteurs entreprennent l'étude de l'hyperglycémie provoquée chez l'homme par l'administration orale de sorbitol et de glucose, l'expérimentation portant sur 5 individus normaux et sur 5 diabétiques. La comparaison des courbes d'hyperglycémie provoquée montre chez les sujets normaux une augmentation très faible de la glycémie après sorbitol, comparativement à l'augmentation de la glycémie après l'ingestion de glucose;

D'autre part, de nombreux chercheurs ont démontré que le sorbitol provoque une augmentation des dépôts glycogéniques, surtout hépatiques, après administration soit intraveineuse (TODD - WATERS), intrapéritonéale (JOHNTSON-STETTENWICK), ou orale (TODD-CAN-ELLIS). Toutefois, pour cette dernière voie, il existe des avis contraires (ROCHE - PAYNE - BLATHERWICK).

En outre le sorbitol ne possède pas de seuil rénal, il n'est donc pas réabsorbé par les tubules rénaux. Pour TODD, 40 à 50 % du sorbitol serait rejeté dans les urines, le reste étant utilisé.

En ce qui concerne d'ailleurs tous ces résultats, il faut tenir compte de l'influence déterminante des conditions expérimentales dans lesquelles les essais ont été réalisés.

C - TOLERANCE ET EFFETS SECONDAIRES

Dans ses conclusions sur ses travaux expérimentaux sur le sorbitol, CAROLI (20) déclare : "... qu'aucun malade n'a ressenti la moindre intolérance et qu'il n'y a eu ni nausées, ni diarrhées, ni troubles du transit intestinal". WISSMER (98) de Genève est un peu moins optimiste, puisque sur 60 patients étudiés, 8 ont accusé un peu de diarrhée au début du traitement (ce qui s'inscrit en faveur de l'effet laxatif du produit), 3 se sont plaints de l'effet de gaz inhabituels, enfin 3 malades ont abandonné le médicament en raison de divers inconvénients (sensations d'angoisse, crises de larmes, ballonnements, constipation). Il est vrai que sur ces 3 sujets, 2 étaient des psychopathes caractérisés dont les déclarations sont sujettes à caution.

PICCINELLI et TIMOSSI (72) dont les travaux portent sur 100 malades, ne trouvent d'effets secondaires que dans 6 cas : dans 4 cas, les auteurs ayant constaté des borborygmes et un hyperpéristaltisme intestinal et, dans deux cas, des douleurs abdominales de l'hypochondre droit, ont été amenés à une diminution des doses, mais, en aucun cas, à un arrêt du traitement.

Dans l'ensemble, les chercheurs concluent à l'excellente tolérance du sorbitol.

D - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

La connaissance des caractéristiques métaboliques du sorbitol permet d'interpréter facilement les propriétés pharmacologiques puis physiologiques de cet hexalcool.

1 - Action sur le transit intestinal

Etant donné la lente absorption entérique, le sorbitol stimule activement le péristaltisme intestinal, soit en rappelant de l'eau par osmose, soit en produisant sous l'action bactérienne des acides gras volatils ayant des propriétés irritantes; d'après ELLIS et KRANTZ, le seuil laxatif chez l'homme normal est de 20 à 30 g de sirop à 83 % et de 50 g du produit cristallin. PORCHER et CAROLI (75) administrant simultanément un cholérétique (sorbitol) et un lait baryté à un malade qui ne pouvait prolonger son séjour et auquel on devait faire à la fois une cholécystographie avec contrôle d'évacuation et un examen d'estomac, constatent :

1 - une action cholérétique moyenne,
2 - une indifférence gastrique totale,
3 - une accélération considérable du transit du grêle et du colon.

Des observations similaires sur 10 autres malades ayant donné des résultats identiques, les auteurs concluent : "... l'addition, au lait baryté, classique de 30g de sorbitol ne change rien au comportement de l'estomac, mais accélère considérablement le transit du grêle et du côlon sans hypersécrétion ni tronçonnement".

2 - Action diurétique ;

N'étant pas résorbé par les tubules rénaux et rappelant de l'eau dans le cycle des espaces interstitiels, le sorbitol développe par osmose un net effet diurétique (WEST et BURGET). A la suite de l'administration intraveineuse de sorbitol à des chiens, LEINFORDER a observé une nette augmentation de l'élimination rénale de l'eau, du chlore et du sodium sans aucune lésion des cellules tubulaires comme il s'en produit avec le glucose; cette action est nettement renforcée par les diurétiques mercuriels qui doublent l'élimination d'eau et triplent celle du chlore et du sodium.

GROLFIELD et SWANSON constatent que l'injection intraveineuse à des chiens d'une solution hypertonique de sorbitol provoque non seulement une diurèse, mais aussi une excrétion fortement augmentée d'acide urique et d'allantoïne.

STROM, après avoir obtenu d'excellents résultats avec le sorbitol dans différentes urémies, propose le sorbitol dans la toxémie de la grossesse.

3 - Action dans le régime des diabétiques :

C'est THANNHAUSER qui en 1929 a proposé d'introduire le sorbitol dans le régime des diabétiques en remplacement partiel des hydrates de carbone. Cette indication est justifiée par le fait que le sorbitol, absorbé lentement par le tube digestif, lentement transformé en hydrate de carbone et ensuite en glycogène, qui subit à son tour une dépolymérisation graduelle, ne provoque, administré per os, aucune augmentation de la glycémie (ELLIS et KRANTZ, SILVER et REINER). Il n'exige donc pas pour son utilisation rapide une introduction d'insuline dans le cycle comme c'est le cas pour le saccarhose et le glucose; en outre il ne faut pas oublier le fait que le fructose, première phase de la métabolisation organique du sorbitol, peut être phosphoryle et ensuite dégradée également en l'absence d'insuline.

En ce qui concerne le diabète chez l'homme, PAYNE a remarqué que le sorbitol administré per os en une dose unique de 25 g, ne provoque qu'une augmentation minime de la glycémie et ajouté au régime diminue nettement la cétonurie. SILVER et REINER confirment la faible action hyperglycémiante de 50 g de sorbitol, la même dose de cette substance, toujours per os, se montre dans l'expérimentation d'ELLIS et KRANTZ, incapable d'augmenter la glycémie et le quotient respiratoire de 13 diabétiques, contrairement aux effets d'une quantité égale de glucose.

SCHUMAN n'a noté, chez 38 malades traités en partie uniquement

par le régime, en partie avec de l'insuline également, aucune modification de la glycémie ni de la glycosurie à la suite de l'administration supplémentaire quotidienne de 30 g de sorbitol. PICCINELLI et TIMOSSI (72) ont également obtenu des résultats analogues avec des doses variables de 10 à 20 g par jour chez 4 diabétiques lipoplé-thoriques; chez deux de ces malades, en outre, la tolérance aux hydrates de carbone a été améliorée probablement grâce à l'action bienfaisante que le sorbitol exerce sur la fonction hépatique.

4 - Action sécrétoire :

ROVATI a démontré que l'administration duodénale de sorbitol provoque, aussi bien chez le rat que chez le lapin, une augmentation absolue de la sécrétion hépatique des sels biliaires. Par ailleurs, CAROLI (20), PLESSIER, VOKAC et SVATOS (91), étudiant l'effet du sorbitol sur la sécrétion des enzymes pancréatiques sur le pancréas in situ du chien, constatent que l'application intra duodénale du sorbitol à raison de 0,5 g par kg de poids stimule de façon significative, l'élimination des enzymes dans le suc pancréatique, dans la proportion de 89 % pour l'amylase, de 96 % pour la lipase et de 116% pour la trypsine par rapport à l'élimination de base.

Les auteurs constatent que l'apparition des enzymes est très précoce 15 minutes environ après la stimulation, qu'elle s'abaisse très vite, même en présence de sorbitol dans le duodénum, qu'en outre, il faut un temps de latence d'environ 1 heure pour qu'une nouvelle application de sorbitol sur la muqueuse duodénale soit suivie de libération d'enzymes pancréatiques.

Par contre, l'injection intraveineuse de sorbitol ne provoque aucun effet.

La conjonction de ces faits permet aux auteurs de;penser que la sécrétion des enzymes pancréatiques après application de sorbitol se fait par l'intermédiaire de pancréazyme endogène par la muqueuse duodéno-jéjunale.

En outre, SVATOS, VOKAC et PLESSIER (91) en instillant chez le cobaye par sonde duodénale une solution aqueuse de sorbitol remarquent, 10 minutes après l'instillation, une brusque augmentation de la pression intra-vésiculaire, accompagnée, par contre-coup, d'une chasse biliaire importante; cette action est suivie très rapidement de l'apparition, dans l'urine des animaux, d'urocholécystokinine. Or l'action de cette hormone est identique à celle de la cholécystokinine endogène découverte par IVY et GOLDBERG (47) et sécrétée par la muqueuse duodénale. SVATOS (91) a démontré récemment que l'hormone qui commande les contractions de la véxicule biliaire et le relâchement du sphincter d'Oddi, est la cholécystokinine, cette hormone passant du sang dans l'urine sous forme active. Les auteurs concluent en expliquant l'action cholécystokinétique du sorbitol par une libération de cholécystokinine endogène au niveau de la muqueuse duodénale.

5 - Action mécanique :

Ces données expérimentales expliquent les résultats cliniques obtenus par de nombreux chercheurs et cliniciens, résultats confirmés par le tubage duodénal, la manométrie biliaire et la cholécystographie.

SABATINI et GIGANTE (84) étudient l'action du sorbitol sur 20 malades, ce corps étant donné à raison de 20 g en solution à 20 %; dans tous les cas, les auteurs ont obtenu, au bout de 3/4 d'heure, une contraction importante de la vésicule biliaire.

WISSMER (98) de Genève, dont les travaux portent sur 60 malades, n'hésite pas à dire : "on peut affirmer que le sorbitol administré à la dose clinique de 20 g possède une incontestable valeur cholécystokinétique". L'auteur a ensuite pratiqué 10 tubages duodénaux minutés en utilisant 20 g de sorbitol en instillations duodénales à la place de l'huile d'olive et du sulfate de magnésie. Les résultats sont des plus nets : le débit biliaire a toujours augmenté; en outre, WISSMER (98) constate un raccourcissement ab-

solument constant "du temps de l'Oddi fermé", ce qui prouve un effet relaxateur évident du sorbitol sur le sphincter d'Oddi.

Par ailleurs, des travaux identiques ont été menés par CAROLI (20) sur 300 malades; après avoir pratiqué des cholécystographies orales et des angiocholécystographies intraveineuses, l'auteur conclut ainsi : "... L'effet cholécystokinétique du sorbitol est évident. Il débute par une contraction de la vésicule apparaissant dès la 15ème minute après l'ingestion du produit et se poursuit par une contraction généralisée à l'ensemble de la vésicule, bien vue sur les clichés de la 30ème minute. Dans quelques cas, à la 30ème minute ou à la 1ère heure, on assiste à une évacuation quaso totale de la vésicule. Le produit est capable de déclencher l'effet cholécystokinétique de manière constante. L'effet sur la contraction est durable.

5 fois sur 7, le cholédoque, non visible avant l'ingestion du produit, a été mis en évidence; ce chiffre correspond aux plus favorables données de la littérature sur ce sujet... La tolérance a été excellente. En outre, CAROLI (20) constate que le produit a un effet de relaxation sur le sphincter d'Oddi. On possède donc avec un seul médicament l'action ambivalente recherchée dans les dyskinésies les plus fréquentes. Ces travaux ont été confirmés par JOUADE et Charles DEBRAY.

6 - <u>Action lipotrope</u> :

Le sorbitol se révèle, comme nous venons de le voir, une substance améliorant le flux biliaire, protégeant le foie, agissant sur la fonction de la cellule hépatique. L'action est nette, même sur les simples troubles digestifs; ce qui peut s'expliquer par l'augmentation de la sécrétion des sels biliaires causés par le sorbitol (ROVATI). C'est à ces mêmes faits que PICCINELLI et TIMOSSI (72) attribuent une partie de l'effet hypocholestérolémiant du sorbitol. Ce produit a été étudié par les auteurs chez 10 malades ayant un

taux élevé de cholestérol; après 20 à 45 jours de traitement la cholestérolémie est passée de 247 à 227 mg avec amélioration parallèle du taux d'estérification.

BALATRE et ses collaborateurs ont étudié l'action du sorbitol sur le métabolisme des lipoprotéines chez les lapins soumis à une alimentation riche en cholestérol, comparativement à des animaux témoins; les auteurs ont constaté l'absence de modifications vasculaires; les lipoprotéinogrammes restent normaux, la réaction de KUNKEL au phénol se maintenant à un chiffre très bas; tous ces faits plaident en faveur du rôle joué par le produit comme agent protecteur de l'organisme vis-à-vis d'une surcharge alimentaire en lipides.

7 - Action sur l'ossification

On sait, depuis les travaux de FOURNIER (34), qu'administré par voie digestive le sorbitol fait preuve d'une forte activité ostéogène, puisqu'il est capable de doubler le coefficient d'utilisation du calcium alimentaire. En effet, le sorbitol se comporte comme un "glucide de structure", développant d'abord la trame protéique de l'os, puis entraînant le processus de minéralisation. Il provoque donc une ostéoformation complète, son action portant sur les deux aspects essentiels du tissu osseux.

8 - Action vitaminique :

MORGAN et YUDKIN (59) ont constaté au'en l'absence complète d'hydrate de carbone alimentaire, les rats peuvent survivre sans thiamine pendant des mois; des quantités aussi faibles que 5 ou 10 % de glucose dans la nourriture amènent la polynévrite et la mort; il semble que les symptômes de carence en thiamine soient dus aux produits du métabolisme perturbé des hydrates de carbone, les hydrates de carbone apparaissant comme des substances toxiques dont l'antidote serait la thiamine.

Etudiant le métabolisme du sorbitol les auteurs constatent l'effet remarquable de ce corps sur la synthèse intestinale des vitamines B.

Lorsqu'on administre à des rats du sorbitol dans la proportion de 20 % d'une alimentation exempte d'hydrates de carbone, sans thiamine, ceux-ci survivent pendant environ 30 semaines et gagnent même du poids. Les mêmes doses de glucose provoquent une perte de poids, de la polynévrite, et aboutissent à la mort dans un délai de 5 à 10 semaines. Les mêmes auteurs ajoutent alors du sorbitol aux régimes sans thiamine mais contenant du sucre. Lorsqu'on ajoute à l'alimentation contenant du sorbitol jusqu'à 40 % de glucose, 10 % de sorbitol, celui-ci permet une croissance au moins aussi satisfaisante que lorsqu'il s'ajoute aux régimes sans hydrates de carbone.

Cette action aurait pu être attribuée à la thiamine, impureté contenue dans le sorbitol; ceci n'est pas possible puisque le sorbitol est fabriqué à partir du glucose.

On aurait pu concevoir aussi que le sorbitol provoquât une modification de la flore intestinale du rat permettant la synthèse de la thiamine mise ainsi à la disposition de l'hôte; les auteurs croient que c'est ce qui se produit en effet. Ce qui est certain, c'est l'augmentation des réserves en thiamine dans les tissus du rat à la suite d'ingestion de sorbitol.

MORGAN et YUDKIN (59), comparant les réserves en thiamine dans les tissus des rats ayant reçu du sorbitol et pas de thiamine avec celles de rats ayant reçu du glucose à plus de 9 mg par jour de thiamine, constatent la présence de réserves de vitamines B sensiblement égales dans les deux groupes; la thiamine est donc fournie aux tissus, bien que ne venant pas de la nourriture.

Par ailleurs, GREENBERG et ses collaborateurs ont observé de leur côté la grande faculté d'absorption de la vitamine B 12 par la

muqueuse intestinale en présence de sorbitol; ce corps serait d'ailleurs un des constituants du facteur intrinsèque. Les auteurs croient même à la formation d'un complexe sorbitol-vitamine B 12, capital pour assurer la traversée de la muqueuse intestinale.

E - RESUME DES APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

Elles découlent des propriétés pharmacodynamiques et physiologiques qui viennent d'être décrites.

1 - Troubles fonctionnels de l'appareil digestif
Dyskinésie biliaire - Cholécystatonie
Dyspepsie et dystonie digestive
Stase caecale avec constipation rebelle et fréquemment cholécystite chronique.

2 - Affection organique des voies biliaires
Cholécystite chronique - lithiase vésiculaire
Séquelles d'intervention sur les voies biliaires
Séquelles d'hépatite ictérigène
Oddites.

3 - Troubles du métabolisme et de l'état général
Hypercholestérolémie - artériosclérose
Troubles de la nutrition : hypovitaminose B - asthénie
Anémies
Anorexie - amaigrissement.
Arrêt de croissance - névrite.

4 - En radiologie.
Cholécystographie - examen du grêle organique.

- III -

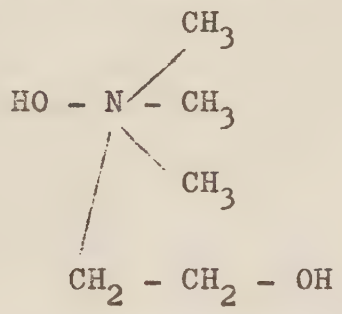
CONSIDERATIONS CHIMIQUES ET PHARMACOLOGIQUES SUR L'ASSOCIATION CHOLINE - SORBITOL

Nous avons expérimenté sur un grand nombre de malades l'association médicamenteuse comportant :

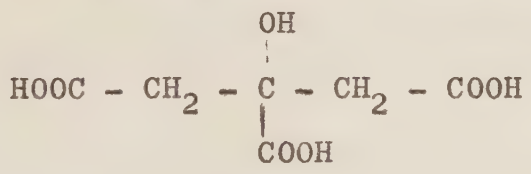
- le citrate neutre de choline ou citrate tricholinique,
- et le sorbitol.

Le citrate tricholinique est un sel qui résulte de la combinaison de trois molécules de choline-base avec une molécule d'acide citrique.

Nous rappellerons la structure de la choline-base:

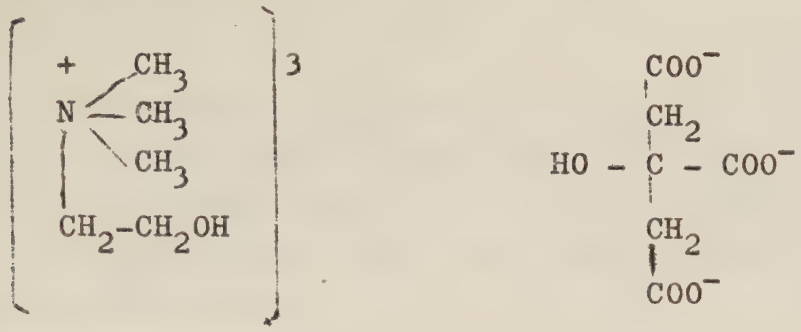


Par salification, le groupe OH est remplacé par un reste acide. L'acide citrique répond par ailleurs à la formule suivante:



C'est un acide alcool possédant trois fonctions acides (-COOH) susceptibles de réagir avec trois molécules de choline et élimination d'eau.

En conséquence la formule chimique du citrate tricholinique peut s'écrire comme suit :



Propriétés :

Lorsque la choline fut découverte, on signala que ce premier composé, la choline-base, était mal tolérée par les tissus, du fait de sa très forte alcalinité. C'est pour cette raison que certains auteurs ont cherché à obtenir un composé utilisable en thérapeutique en combinant la choline avec divers acides, l'acide citrique en particulier.

Le citrate de tricholine présente par ailleurs un avantage intéressant; MASSART et BUFFET ont pu montrer que l'ion Ca, qui agit comme activateur de la cholinestérase, est précipité par le radical citrique. Le citrate de tricholine exerce donc ainsi sur la cholinestérase une action inhibitrice qui, dans l'organisme, s'exprime par un renforcement de l'effet parasympathicomimétique de ce composé.

Le citrate de tricholine est généralement préparé soit à l'état anhydre soit sous forme d'un liquide épais renfermant 70 % de produit pur, le reste étant constitué par de l'eau.

D'autre part, il convient d'insister sur une propriété particulièrement intéressante de ce corps; l'absence de goût désagréable que possèdent certains autres composés de la même base.

Quant au sorbitol employé dans l'association choline-sorbitol,

il est obtenu de la façon que nous avons relatée précédemment et ne possède aucune particularité appréciable que nous n'ayions déjà vue dans le chapitre relatif à ce corps.

Ainsi, si cette association de choline et de sorbitol peut paraître bien banale pour le praticien, a fortiori pour le chercheur, il n'en est pas moins vrai que cette association nous a paru digne d'intérêt pour la raison bien simple que ces deux corps semblent se compléter parfaitement.

1 - Action lipotrope de la choline; nous la retrouvons chez le sorbitol mais beaucoup plus faible.

2 - Action sécrétoire : les deux corps se présentent comme des cholagogues agissant sur les principales glandes digestives.

3 - Action mécanique : présente, mais nettement insuffisante chez la choline, nous la trouvons chez le sorbitol, dont l'action cholécystokinétique puissante et douce tout à la fois et l'action motrice sur le tractus intestinal sont les principales caractéristiques de ce corps.

Ce sont ces propriétés :

- Action lipotrope et parasympathicomimétique de la choline, associée à l'action mécanique du sorbitol, que nous nous sommes proposés d'étudier cliniquement dans les affections suivantes:

- I - Hépatite chronique d'origine éthylique. Cirrhose confirmée : 13 observations.
- II - Dystonies vésiculaires : 17 observations.
- III - Troubles dyspeptiques hyposthéniques: 16 observations.
- IV - Lithiase vésiculaire : 1 observation.
- V - Séquelles de cholécystectomie : 2 observations.
- VI - Constipation : 24 observations.

C H A P I T R E I I I

ETUDE CLINIQUE DE L'ASSOCIATION CHOLINE-SORBITOL

HEPATITE CHRONIQUE

D'ORIGINE ETHYLIQUE

OBS. I - Monsieur F..., 53 ans, 18.11.61

Long passé pathologique : gastrectomisé pour ulcus 1951, puis tuberculose pulmonaire traitée 1952 et stabilisée. Ethylique notoire (2 l. par jour).

Revient pour épisode pulmonaire aigu.

Signes digestifs nets : pituites pyrosis, anorexie avec amaigrissement de 8 kg.

A l'examen : varicosités des pommettes, grosses parotides.

Hépatomégalie de 4 cm au-dessous des côtes.

Traitées par CHOLINE-SORBITOL (+ MADRIBON).

Reprise nette de l'appétit. Prise de poids de 2 kg en 15 jours. Aucune influence sur la diurèse.

Diarrhée au début du traitement avec quelques coliques cédant spontanément en 2 à 3 jours.

Le 7.11.61

Kunkel.....	28
Thymol.....	6
Hanger.....	0
Cholestérol.....	1,30
Cholestérol estérifié sur cholestérol total.....	0,79

Le 18.11.61

Protides.....	36 G.
Δ/s	1
Thymol.....	18
Kunkel.....	47
Hanger.....	+
Cholestérol.....	2 g.

Cholestérol estérifié sur
cholestérol total..... 0,70
Prothrombine..... 90 %

Le 23.11.61

Prothrombine..... 80 %
Protides..... 50 g.
Kunkel..... 45
Thymol..... 8
Hanger..... ++
Cholestérol..... 1,50 g.
Cholestérol estérifié sur
cholestérol total..... 0,30

Le 30.11.61

Protides..... 30 g.
A/G 1,06
Kunkel..... 28
Thymol..... 6
Hanger..... +
Prothrombine..... 90 %
Cholestérol..... 1,68
Cholestérol estérifié sur
cholestérol total..... 0,64

OBS. II - Monsieur M..., 61 ans.

Ethylisme chronique + tuberculose pulmonaire. Revient pour altération de l'état général. Pas de signe d'évolutivité tuberculeuse.

Asthénie, anorexie quasi totale

Petit foie, polynévrite des membres inférieurs, diurèse 600 cc.

Traité par CHOLINE-SORBITOL

Reprise lente de l'appétit
Aucune influence sur la diurèse.

Le 1.11.61

Kunkel..... 32
Thymol..... 12
Hanger..... 0
Cholestérol..... 1,56
Cholestérol estérifié.....
sur cholestérol total..... 0,60

Le 23.11.61

Kunkel..... 56
Thymol..... 17
Hanger..... 0
Protides ..... 60 g.
Δ/a 0,80
Prothrombine..... 80 %
Cholestérol..... 1,60

Le 8.12.61

Kunkel..... 34
Thymol..... 15
Hanger..... 0
Cholestérol..... 2,50 g.
Protides..... 63 g.
Cholestérol estérifié sur
cholestérol total..... 0,80

Le 20.12.61

Kunkel..... 64
Thymol..... 32
Hanger..... 0

Cholestérol..... 2,55 g.
Cholestérol estérifié sur
cholestérol total 0,88
Protides..... 65 g.
Prothrombine..... 100 %

OBS. III - Monsieur R... , 75 ans 9.11.61

Scléro-emphysème pulmonaire chez un amaigri anorexique éthylique chronique, 1,5 l. environ. Foie petit.

A son arrivée :

Protides..... 70 g.
Prothrombine..... 100 %
Kunkel..... 102
Thymol..... 30
Hanger..... +
Cholestérol..... 1,60
A/G..... 0,75 g.
Cholestérol estérifié sur
cholestérol total..... 0,70

CHOLINE-SORBITOL

Reprise de l'appétit et du poids.

Le 2.12.61

Protides..... 65 g.
Kunkel..... 86
Thymol..... 32
Hanger..... +
A/G..... 0,70
Cholestérol..... 1,62
Prothrombine..... 60
Cholestérol estérifié sur
cholestérol total..... 0,61

Le 9.12.61

Cholestérol..... 2,18
Cholestérol estérifié sur
cholestérol total..... 0,8
Prothrombine..... 70 %

OBS. IV - Monsieur S..., 40 ans. 6.11.61

Entre pour anorexie et amaigrissement de 12 kg. anémie éthylique ayant fait plusieurs séjours en hôpital psychiatrique à la suite d'épisodes délirants.

A son arrivée bronchopathie avec température à 39°, confusion mentale.

Foie de volume normal sans circulation veineuse collatérale après traitement anti-infectieux : CHOLINE-SORBITOL seule.

Le 20.11.61

Prothrombine..... 100 %
Kunkel..... 38
Thymol..... 7
Hanger..... 0
Cholestérol..... 1,50
Cholestérol estérifié sur
cholestérol total..... 0,62
Protides..... 70 g/

Appétit amélioré. Aucune action sur la diurèse.
Reprise de poids de 5 kgen 21 jours

Le 8.12.61

Cholestérol..... 1,80 g.
Cholestérol estérifié sur
cholestérol total..... 0,74
Protides..... 70 g.
Prothrombine..... 100 %
Kunkel..... 37
Thymol..... 5
Hanger..... 0

OBS. V - Monsieur B..., 50 ans, 6.11.61

Mauvais état général chez un étylique notoire présentant par ailleurs une pneumopathie aiguë.

Amaigri de 4 kg.

Anorexique

Oligurique 600 à 800

Gros foie (4 cm) pas très dur. Circulation veineuse collatérale discrète.

Biologie.

Prothrombine..... 70 %
Kunkel..... 35
Thymol..... 7
Hanger..... 0
Cholestérol..... 0,90
Cholestérol estérifié sur
cholestérol total..... 0,60
Protides..... 60 g.

Traitement 2 ampoules CHOLINE-SORBITOL

Diarrhée peu importante venant 4 jours plus tard.

Pas d'amélioration visible. Diurèse : 600 à 1.000 cc.

Le 20.11.61

Protides..... 60
Kunkel..... 68
Thymol..... 7
Hanger..... 0
Albumine..... 41
Prothrombine..... 74 %
Cholestérol..... 1,25 g.
Cholestérol estérifié sur
cholestérol total..... 0,76

Le 7.12.61

Protides..... 55
Kunkel..... 55
Thymol..... 8
Hanger..... 0
Cholestérol..... 1,42
Cholestérol estérifié sur
cholestérol total..... 0,70
Prothrombine..... 70 %

OBS. VI - Monsieur D..., 45 ans/

Entre le 28.11.61

Obésité, diabète peu important contrôlé par le seul régime goutteux.

Ethylisme : 1,500 l. de vin journellement.

Crampes musculaires, sommeil agité, pituites matinales, douleurs gastriques post-prandiales (gastrite hypertrophique à la radio).

Grosses parotides.

Foie débordant de 4 travers de doigt sans dureté.

Traitement du 2.12 au 13.12 par CHOLINE-SORBITOL seule.

Pas d'amélioration clinique.

Mais le 29?11.61

Protides totaux..... 69 g.
Taux de prothrombine..... 100 %
Cholestérol..... 1,20
Cholestérol estérifié sur
cholestérol total..... 0,33

Le 14.12.61

Protides..... 70 g.
Taux de prothrombine..... 100 %
Cholestérol..... 2,05 g.
Cholestérol estérifié sur
cholestérol total..... 0,78

OBS. VII - Madame M...

Malade déjà hospitalisée en 1957 pour cirrhose décompensée, reste sobre jusqu'en 1960, recommence à boire depuis lors 4 à 5 bouteilles de bière par jour.

Novembre 1961 : à son arrivée dans le service : malade amaigrie d'une dizaine de kgs. Anorexie globale marquée. Ascite de moyenne abondance, foie dure, débordant de 3 cm.

Hanger..... ++
Kunkel..... 47
Protides..... 60 G.
Cholestérol..... 1,20 g.
Prothrombine..... 57 %
Cholestérol estérifié sur
cholestérol total..... 0,47

Traitement par poly-vitaminothérapie, extraits hépatiques, diurétiques sulfamidés.

1 mois plus tard :

Disparition de l'ascite.
Etat général discrètement amélioré.

Hanger..... ++
Kunkel..... 40
Protides..... 65 g.
Cholestérol..... 1,30
Cholestérol estérifié sur
cholestérol total..... 0,45
Prothrombine..... 60 %

Le 8.1.62

Nouvelle hospitalisation.
Réapparition de l'ascite.
Anorexie globale
Poids stationnaire

Cholestérol..... 1,60
Hanger..... +++
Thymol.....34
Prothrombine..... 63 %
Cholestérol estérifié sur
cholestérol total..... 0,70

Traitement par CHOLINE-SORBITOL : 2 ampoules par jour.

- reprise nette de l'appétit en 4 à 5 jours.
- aucune influence sur la diurèse : 600 cc.

Le 31.1.62

Hanger..... +++
Kunkel..... 75
Thymol..... 35
Prothrombine..... 65 %
Cholestérol..... 1,70
Protides..... 62 g.
cholestérol estérifié sur
cholestérol total..... 0,54

Traitement complété par la suite par diurétiques et vitamines.

OBS. VIII - Monsieur C..., 55 ans.

Cirrhose décompensée. Ascite depuis 1 mois.

Gros oedème des membres inférieurs, anorexie, diurèse à 600 cc.

Traité par CHOLINE-SORBITOL seule.

Amélioration nette de l'appétit.

Diurèse plus que doublée 1.500 en 48 heures.

Le 30.11.

Kunkel..... 84
Thymol..... 28
Hanger..... +++

Cholestérol..... 1,02
Protides..... 55 g.
A/G..... 0,57
Prothrombine.....57 %
Cholestérol estérifié sur
cholestérol total..... 0,58

Le 7.11.

Kunkel..... 99
Thymol..... 18
Hanger..... ///+++
Protides..... 55 g.
Prothrombine..... 80 %
Cholestérol..... 1,25
Cholestérol estérifié sur
cholestérol total..... 0,51

Le 18.11.

Kunkel.....112
Thymol..... 31
Hanger.....+++
Prothrombine..... 65 %
Protides..... 58 g.
A/G..... 0,60
Cholestérol..... 1,25
Cholestérol estérifié sur
cholestérol total..... 0,65

OBS. IX - Monsieur C..., 57 ans. 13.11.61

Entre pour hématémèse que l'on rapporte assez facilement à une hypertension portale.

Gros buveur : 2 l. de vin par jour, ayant présenté depuis quelques semaines une baisse importante de l'état général avec anorexie et amaigrissement de 10 kg.

Oligurique : 500 à 600 cc.

A l'examen : foie dur, débordant de 3 cm
le malade est mis sous CHOLINE-SORBITOL.

Du point de vue clinique, reprise, progressive de l'appétit et nette augmentation de la diurèse après 48 heures : 1,5 l. à 2 par jour.

Du point de vue biologique:

14 Novembre:

Kunkel.....	35
Thymol.....	10
Hanger.....	+
Taux prothrombine.....	64 %
Cholestérol.....	1,20
Cholestérol estérifié sur cholestérol total.....	0,55

30 Novembre:

Kunkel.....	30
Thymol.....	5
Hanger.....	+
Protides.....	70 g.
cholestérol.....	1,26
Cholestérol estérifié sur cholestérol total.....	0,61

7 Décembre :

Kunkel.....	30
Thymol.....	7
Hanger.....	+
Protides.....	80 g.
Cholestérol.....	1,58 g.
Cholestérol estérifié sur cholestérol total.....	0,74

OBS. X - Monsieur D..., 60 ans. 1.12.61

Gros éthylique. Polynévrite des membres inférieurs. Depuis 1 an, amaigrissement de 30 kg. Anorexie importante et globale. Diurèse 500 à 600 cc. Foie débordant d'un travers de main.

A son arrivée:

Protides..... 64 g.
Cholestérol..... 1,62
Prothrombine..... 75 %
Cholestérol estérifié sur
cholestérol total..... 0,80
Kunkel..... 43
Thymol..... 7
Hanger..... 0

CHOLINE + B + B 12

Reprise très nette de l'appétit et de la diurèse : 900 à 1.500 cc.

Le 7.12.61

Kunkel..... 39
Thymol..... 6
Hanger..... 0
Protides..... 68 g.
Cholestérol..... 1,60
Prothrombine..... 88 %
E/S..... 0,80

Le 18.12.61

Kunkel..... 63
Thymol..... 12
Hanger..... 0
Cholestérol..... 1,55
Cholestérol estérifié sur
cholestérol total..... 0,65

A repris 1,5 kg en 15 jours.

OBS. XI - Monsieur GOM... Abel, 51 ans. Ebarbeur.

Cirrhose alcoolique ancienne; connu du service depuis 1948 où il a fait de multiples séjours. Revient en décembre 1961 pour une poussée de décompensation avec anorexie, douleurs abdominales, perte de poids. Il n'y a cependant pas d'oedème.

CHOLINE-SORBITOL : 2 ampoules le matin, et 2 avant les repas.

Résultats moyens au bout de 3 semaines; reprise de l'appétit et de 0 kgs 500 (par ailleurs le malade avait reçu des vitamines B et B 12 et des extraits hépatiques).

OBS. XII - Monsieur L... âgé de 66 ans. Pêcheur.

Présentant une hypertension ancienne (max. 20); ce malade est en outre un éthylique notoire.

Actuellement, le malade présente des crises de goutte fréquentes, un mauvais état général et une anémie rebelle.

A l'examen, le malade est amaigri, présentant des varicosités des pommettes. La palpation abdominale montre un foie débordant de 4 travers de doigt, le rebord costal est douloureux dans son ensemble.

Examens : cholestérol total..... 2,25 g.
" estérifié..... 1,55 g.
taux de prothrombine..... 72 %

On pratique une ponction-biopsie qui montre un parenchyme de structure normale sans atteinte dégénérative des cellules nobles.

Par ailleurs, une radiomanométrie des voies biliaires a été pratiquée et n'a rien montré d'anormal.

On entreprend le traitement avec CHOLINE-SORBITOL (1 ampoule avant chacun des principaux repas). Extrait de foie intramusculaire et Sterandryl.

Au bout de 1 mois, amélioration de l'état général avec une reprise de l'appétit.

Toutefois, le malade est décédé 1 mois plus tard après aggravation rapide et coma hépatique.

OBS. XIII - Monsieur POT... Jean, 40 ans, Militaire. Chef cuisinier.

Hépatite graisseuse éthylique typique avec gros foie, débordant de 3 travers de doigt, anorexie, brûlures épigastriques, céphalées, tremblement des extrémités, faciès couperosé. Le malade admet une consommation alcoolique de 2 litres de vin et 2 litres de bière par jour et ce depuis un séjour en Indochine en 1953.

On pratique une ponction-biopsie du foie qui montre une infiltration graisseuse de la cellule hépatique.

CHOLINE-SORBITOL : 2 ampoules le matin (associée à la vitamine K 1 et extraits hépatiques); un mois plus tard, foie de volume normal, reprise de l'appétit, disparition des brûlures épigastriques/

DYSTONIES VESICULAIRES

OBS. I - Madame L..., âgée de 62 ans.

Est hospitalisée pour syndrome douloureux épigastrique. Une série de clichés de l'estomac ne montre aucune lésion organique.

En outre, cette femme obèse, constipée chronique, se plaint d'anorexie, de ballonnement, d'aigreurs et de mauvaise bouche le matin au réveil.

On pratique une cholécystographie qui montre une grosse vésicule coudée ne s'évacuant pas 45 minutes après le repas gras.

Devant cette grosse vésicule paresseuse, on prescrit CHOLINE-SORBITOL, 1 ampoule avant chacun des principaux repas. Au bout de 15 jours de traitement, disparition des aigreurs et des ballonements, plus de "coeur barbouillé" comme nous l'indique la malade dans l'une de ses lettres. En outre, reprise très nette de l'appétit. Le traitement a été continué pendant 30 jours avec un plein succès.

OBS. II - Madame K..., âgée de 59 ans.

Se plaint depuis 4 ans, de migraines survenant après un écart de régime,simultanément apparaissent des "crises de foie" ayant les mêmes origines; ces symptômes durent environ 3 jours.

Par ailleurs, la malade se plaint de fréquentes nausées accompagnées de régurgitation de bile.

En outre, ballonnements intestinaux fréquents.

On pratique une cholécystographie qui montre après ingestion d'Orabilix une vésicule normalement située mais très augmenté de volume, d'opacité moyenne mais homogène, le repas ne provoquant aucune évacuation appréciable, nous avons affaire à une atonie vésiculaire typique.

Après 15 jours de traitement, la malade présente une très nette amélioration de l'état général, disparition presque totale des migraines, en outre la digestion est très améliorée.

OBS. III - Monsieur C..., 45 ans.

Se plaint depuis de longues années de douleurs épigastriques tardives survenant 5 heures après les repas, à type de pesanteurs, calmées par l'alimentation. Il n'y a pas de périodicité; les douleurs surviennent de façon irrégulière mais assez fréquemment, en moyenne 3 fois par semaine. On note comme facteurs déclenchants la fatigue et les écarts de régime. Le malade a suivi de noùbreux traitements sans résultats. A l'examen, le ventre est souple. Le colon droit est gargouillant et sensible, alors que le colon gauche est spasmé; la région vésiculaire est douloureuse, en particulier en position assise.

Les radios de l'estomac ont montré à plusieurs reprises un allongement de la région pylorique qui réalise l'aspect de "pylore en parenthèse", témoin d'une hypertrophie du muscle pylorique. Les radios du colon révèlent une légère typhlite avec stase du colon droit et un aspect spasmodique du colon gauche.

La vésicule après préparation, est bien imprégnée, sans calculs, mais s'évacue très lentement après le repas d'épreuve. CHOLINE-SORBITOL est prescrite (1 ampoule avant chaque repas). Pendant les 20 jours où le malade prend cette médication, à l'exclusion de toute autre thérapeutique, il ne ressent aucune douleur. Depuis, Monsieur C... prend, 20 jours par mois, de la CHOLINE-SORBITOL et ne ressent jamais de douleurs dans les périodes où il la prend.

OBS. IV - Monsieur de C..., 48 ans.

Se plaint depuis 1 mois de céphalée frontale sourde, continuelle, avec recrudescence le matin au réveil et après les deux repas. Il ne souffre pas, mais se plaint également de constipation chronique, d'ailleurs assez discrète. Les selles sont quotidiennes mais peu abondantes, en outre l'haleine est souvent fétide.

A l'examen, la langue est saburrale. Le foie déborde légèrement les fausses côtes (d'un travers de doigt environ) mais il est surtout très sensible à la pression, le maximum de douleur se retrouvant à l'inspiration, au niveau de la région vésiculaire.

Les radios de la vésicule après préparation montrent une vésicule bien imprégnée, sans calculs : l'évacuation est très insuffisante.

CHOLINE-SORBITOL est prescrite à raison de 1 ampoule avant chacun des principaux repas; le malade est revu 1 mois plus tard. Il nous dit que les céphalées ont disparu vers le 10ème jour; l'haleine n'est plus fétide. A l'examen le foie n'est plus congestionné ni sensible; la vésicule est beaucoup moins douloureuse à la palpation. Par contre, la langue reste saburrale.

OBS. V - Madame L..., 54 ans.

Se plaint de migraines depuis de nombreuses années. Sa mère était également une migraineuse. Il s'agit de migraine vraie, unilatérale, plus souvent gauche que droite, s'accompagnant de troubles oculaires et d'un état nauséeux. Les migraines débutent souvent la nuit vers 3 heures du matin et durent toute la journée suivante.

Le malade n'a noté aucun facteur déclenchant. Ce qui l'a décidée à consulter, c'est l'aggravation qui a suivi la ménopause. Actuellement, les migraines se reproduisent au moins deux fois par semaine. A l'examen, on note un léger ballonnement de l'abdomen. A la palpation profonde on réveille une très légère sensibilité au niveau de la vésicule bien imprégnée sans calculs, qui, après repas gras, ne se contracte pas et ne se vide pratiquement pas.

Il s'agit d'une hypotonie vésiculaire tout à fait typique. La CHOLINE-SORBITOL est prescrite (1 ampoule avant les 2 repas). Les résultats sont tout à fait remarquables. Les migraines s'espacent considérablement et le malade déclare que sa vie est transformée.

OBS. VI - Madame L..., 52 ans.

Vient consulter pour des troubles dyspeptiques dont l'origine remonte à 3 ans mais qui se sont exagérés récemment. Sensation de pesanteur épigastrique survenant 3 heures environ après les repas et se prolongeant 2 heures. Il n'y a pas de périodicité..En outre la malade se plaint de sensation de bouche amère au réveil, de rougeurs du visage après les repas. Tous ces troubles évoluent sur un fond de constipation chronique avec fermentation intestinale.

Les radios d'estomac montrent l'absence de lésions organiques gastro-duodénales.

Les radios de vésicule montrent une vésicule bien injectée, sans calculs, mais s'évacuant très insuffisamment après repas de Boyden. On prescrit la CHOLINE-SORBITOL (1 ampoule avant chacun des principaux repas). L'action est favorable en ce qui concerne la constipation et la sensation de bouche amère; par contre, persistance de la pesanteur épigastrique.

OBS. VII - Madame P..., âgée de 48 ans.

Est hospitalisée pour syndromes douloureux épigastriques. Les radiographies pratiquées ne montrent qu'une suspicion d'ulcus du bulbe sans plus.

Par ailleurs, la malade se plaint de douleurs sous-costales droites, d'anorexie constante, de "crises de foie" fréquentes à la suite du moindre écart de régime.

La palpation abdominale montre un abdomen souple, un peu météorisé; on note la présence d'une légère douleur au niveau du point vésiculaire.

On pratique une cholécystographie qui montre après préparation une grosse vésicule hypotonique s'évacuant mal.

On entreprend le traitement par CHOLINE-SORBITOL (1 ampoule après chacun des principaux repas). Après 20 jours de traitement, disparition de la douleur sous-costale, de l'anorexie et reprise très nette de l'appétit. La malade nous écrit : "Je prends 1 ampoule 2 heures avant chacun des principaux repas et cela me donne de l'appétit et l'impression que tout va bien passer...". En outre, la malade nous signale qu'elle a pu manger 2 oeufs à un repas sans troubles consécutifs, ce qu'elle n'avait jamais pu faire depuis longtemps.

OBS. VIII - Mademoiselle P..., 20 ans.

Vient consulter pour des troubles qui remontent à 6 mois. Elle se plaint d'une sensation de bouche pâteuse le matin au réveil, de mauvaise haleine et de céphalées occipitales, surtout marquées le soir, et parfois de vertiges,le transit intestinal étant par ailleurs régulier

A l'examen, l'abdomen est souple et indolore, la langue est saburrale.

Les radios de vésicule mettent en évidence une vésicule augmentée de volume, qui ne se contracte et ne se vide pratiquement pas après repas de Boyden. Il s'agit donc d'une atonie vésiculaire.

Nous prescrivons CHOLINE-SORBITOL (1 ampoule avant chacun des principaux repas) pendant 20 jours consécutifs.

Les résultats de cette thérapeutique sont très favorables, la malade n'a plus de bouche pâteuse, les vertiges et la céphalée occipitale ont disparu, seule persiste, à un degré minime, la mauvaise haleine.

OBS. IX - Mademoiselle M..., 24 ans.

Consulte pour un état nauséeux dont le début remonte à quelques mois. Il s'agit de nausées matinales sans vomissements. En outre, depuis toujours cette malade est constipée et se plaint de ballonnement post-prandial.

Son état a été aggravé par le sulfate de magnésie.

A l'examen : abdomen météorisé, caecum légèrement gargouillant, signe de Murphy très net en position assise.

La malade étant très inquiète, on fait faire un examen radiologique de la vésicule après préparation, avec étude de l'évacuation.

Les radios montrent une vésicule légèrement augmentée de volume et dont l'évacuation s'amorce tardivement après repas de Boyden. A cette malade on prescrit la CHOLINE-SORBITOL (1 ampoule avant chacun des principaux repas).

Les résultats au bout de 15 jours sont excellents : disparition des nausées, régularisation du transit intestinal.

OBS. X - BEL... Sabel, 36 ans, manoeuvre

Se plaint d'une douleur abdominale épigastrique et sous-costale droite, non rythmée par les repas; perte de l'appétit; examen clinique négatif.

Cholangiographie intra-veineuse : grosse vésicule non calculeuse, se vidant de façon moyenne, après repas d'épreuve.

CHOLINE-SORBITOL : 2 ampoules le matin. Au bout de 15 jours, disparition des douleurs, reprise de l'appétit.

Cholécystographie de contrôle : vésicule de volume nettement plus petit s'évacuant de façon tout à fait satisfaisante.

OBS. XI - BIA..., Stéphan, 45 ans. Superviseur dans un camp américain.

Présente depuis 1 an des crises douloureuses de l'hypochondre droit, survenant surtout après les repas. A l'examen clinique, douleurs de type vésiculaire avec signes de Murphy. Avait présenté un tableau semblable, 6 ans auparavant et la radio aurait montré à cette époque, une grosse vésicule.

Cholécystographie : grosse vésicule hypotonique, cholécystatonie.

CHOLINE-SORBITOL : 2 ampoules le matin; au bout de 1 mois, notable amélioration, plus aucune crise douloureuse, disparition des céphalées, et disparition de signe de Murphy.

Cholécystographie de contrôle : diminution du volume de la vésicule qui se vide mieux, après repas d'épreuve.

OBS. XII - CHO.... Gilbert, 42 ans, chef de gare.

Douleurs sous-costales droites survenant par crises, avec un appétit capricieux et un amaigrissement de 4 kgs.

Cholécystographie : vésicule hypotonique.

CHOLINE-SORBITOL : 2 ampoules le matin. Au bout de 1 mois, reprise de l'appétit, disparition complète des douleurs.

Cholécystographie de contrôle : vésicule diminuée au départ et d'évacuation bien meilleure après repas de Boyden.

OBS. XIII - NO..., Raymond, 46 ans, employé S.N.C.F.

Se plaint de douleurs vives, dans la région sous-costale droite, avec irradiations au niveau de l'omoplate. Bon appétit, ne vomit pas, n'a pas maigri.

Cholangiographie : grosse vésicule, non lithiasique, qui se vide très mal.

CHOLINE-SORBITOL : 2 ampoules le matin.

Au bout de 1 mois, aucune amélioration; les douleurs persistent et une nouvelle cholangiographie intra-veineuse montre toujours une grosse vésicule qui se vide mal.

OBS. XIV - MAR... Catherine, 40 ans, restauratrice.

Malade fatiguée et surmenée, se plaignant de céphalées migraineuses vraies, d'une anorexie, de vomissements faciles, douleurs dans l'hypochondre droit et constipation modérée, une selle tous les 2 jours, mais assez dure.

Lavement baryté : normal.

Cholécystographie : vésicule légèrement augmentée de volume et s'évacuant de façon insuffisante.

CHOLINE-SORBITOL : 2 ampoules le matin. Excellents résultats, reprise de l'appétit, très importante diminution des céphalées (une seule crise en 1 mois, disparition de la douleur vésiculaire, amélioration du transit).

OBS. XV - COS... Thérèse, 24 ans, institutrice.

Antécédents bacillaires possibles en particulier de péritonite bacillaire à la suite de la découverte en coelioscopie d'une légère ascite, en tout cas traitement par Rimifon, depuis Août 1961.

Se plaint depuis deux mois de douleurs dans la région vésiculaire, avec irradiation vers l'épaule droite, de céphalées frontales intenses, de somnolence post-prandiale et de constipation.

Cholécystographie : vésicule coudée, sans lithiase. CHOLINE-

SORBITOL: 2 ampoules le matin : excellents résultats au bout de 1 mois; disparition des céphalées,de la douleur vésiculaire et de ses irradiations. Régularisation du transit.

OBS. XVI - CHA... Jean, 47 ans, cultivateur.

Souffre depuis deux ans de "crises de foie", caractérisées par des céphalées violentes à type de migraines ophtalmiques vraies, durant pendant 3 jours et se terminant par des vomissements bilieux très abondants. Par ailleurs, malade obèse, gros mangeur et tachyphage.

Cholécystographie : vésicule augmentée de volume, de type plutôt hypertonique.

CHOLINE-SORBITOL : 2 ampoules le matin, pendant 1 mois; excellents résultats, disparition complète des crises de foie et des céphalées.

Cholangiographie de contrôle après 1 mois : vésicule de volume normal, s'évacuant de façon normale, 30 minutes après repas d'épreuve.

OBS. XVII - Monsieur T... 43 ans. Octobre 61.

Vu à la consultation dans le Service. Il s'agit d'un malade qui depuis environ 7 ans se plaint de troubles dyspeptiques : nausées, vomissements, céphalées, impression de bouche amère, point douloureux de l'hypochondre droit. Ralentissement du transit.

Appendicectomie.

L'examen clinique, biologique, radiologique sont négatifs.

Devant ce tableau de dystonie biliaire on met le malade à la CHOLINE-SORBITOL (1 ampoule avant les 2 repas);après 15 jours de traitement ambulatoire, le malade est revu et ne reconnait qu'une amélioration médiocre.

L I T H I A S E V E S I C U L A I R E

OBS. I - MADAME D..., 69 ans.

est hospitalisée pour douleur sous-costale droite avec irradiations dans le dos, mais sans paroxysme.

Par ailleurs, la malade se plaint d'anorexie marquée, d'asthénie tenace ainsi que de céphalées occipitales.

On pratique alors des radiographies de la vésicule et du cholédoque. Les clichés pris après injections intraveineuses d'Intrabilix ne donnant aucun aspect d'opacification de la vésicule, le cholédoque est un peu élargi, assez mal opacifié et l'évacuation en semble gênée.

La malade est alors traitée pendant 10 jours par : atropine 1/4 de mg. trois fois par jour, théophylline intraveineuse, Nockel, Caparlen, Sodethiol intraveineux sans aucun résultat.

Sans grande illusion on commence un traitement par la CHOLINE-SORBITOL. Après 10 jours de traitement, on a la surprise de constater : la disparition de l'anorexie, une reprise de l'appétit et la disparition des céphalées. En outre, nette amélioration d'une constipation ancienne.

Toutefois, devant la persistance des douleurs d'origine vésiculaire, la malade a dû être opérée.

SEQUELLES

DE CHOLECYSTECTOMIE

OBS. 1 - Madame P... 34 ans, sans profession.

Vient consulter pour troubles d'origine hépatique.

Depuis deux ans, la malade se plaint d'anorexie constante et de "crises de foie" fréquentes avec état nauséeux, régurgitation de bile et migraine tenace; ces crises apparaissent après le moindre écart de régime.

Il y a 18 mois, la malade a subi une cholécystectomie pour lithiase, cholécystectomie qui n'a guère apporté d'amélioration de l'état général.

A l'examen, l'abdomen est souple, le foie légèrement sensible, en outre la langue est saburrale.

On entreprend chez cette jeune femme un traitement par la CHOLINE-SORBITOL; après 15 jours de traitement, la malade constate une amélioration considérable de l'état général, une reprise de l'appétit, une diminution de l'asthénie et l'absence totale de crises de foie.

OBS. II - Madame MAR... Catherine, 70 ans.

Cholécystectomisée pour calculs en 1947, mais depuis 1 an, présente à nouveau des crises douloureuses de l'hypochondre droit, une tous les deux mois environ, avec nausées, vertiges. Selles normales mais inappétence.

Cholangiographie intraveineuse : pas de calculs restants, mais le cholédoque est dilaté, uniformément de la taille du petit doigt environ.

CHOLINE-SORBITOL : 2 ampoules le matin; cholangiographie de contrôle après 1 mois : la taille du cholédoque a diminué de moitié, et la malade n'a présenté aucune crise douloureuse, cependant elle se plaint de diarrhée.

TROUBLES DYSPEPTIQUES

HYPOSTHENIQUES

OBS. I - Madame M..., âgée de 38 ans.

présente depuis plusieurs années des "crises de foie" fréquentes avec nausées et vomissements, parfois régurgitation de bile. Ces crises sont souvent accompagnées de douleurs de l'hypochondre droit, douleurs, nous dit la malade, irradiant parfois vers le dos et l'épaule droite. On pratique une cholécystographie qui montre après préparation une vésicule sensiblement normale et l'absence de tout calcul.

Par ailleurs, la malade se plaint de céphalée à prédominance frontale et temporale droite.

La palpation abdominale montre un abdomen souple, l'absence de signe de Murphy, tout au plus note-t-on la présence d'un foie un peu douloureux.

Après 15 jours de traitement à la CHOLINE-SORBITOL, la malade nous signale une amélioration nette de l'état général avec, simultanément, une diminution très sensible du nombre des crises de foie, de l'état nauséeux et des vomissements. Toutefois, persistance de la sensibilité hépatique.

OBS. II - Madame F..., âgée de 59 ans, sans profession.

est hospitalisée pour congestion pulmonaire de la base droite.

Par ailleurs, cette malade est une hépatique de longue date et se plaint de fréquentes "crises de foie", d'haleine fétide, de mauvaise langue le matin au réveil, et parfois de céphalée occipitale.

A l'examen, la malade présente un foie un peu gros, débordant d'un travers du doigt, légèrement sensible. Par ailleurs, la langue est très saburrale, l'haleine fétide.

Chez cette malade nous n'avons pu pratiquer de cholécystographie.

On prescrit CHOLINE-SORBITOL (1 ampoule avant chacun des principaux repas). La malade est revue 1 mois plus tard; si l'état général n'est pas encore parfait, (la langue est encore sale), on note toutefois un signe négatif important : l'absence de troubles hépato-digestifs, ce qui n'était pas arrivé à la malade depuis plusieurs années, durant un laps de temps semblable.

OBS. III - Madame E..., âgée de 54 ans.

est hospitalisée pour douleur sous-costale droite irradiant dans le dos, avec fièvre à 38°. En outre, absence de nausées et de vomissements, présence d'un léger subictère.

Il y a un an, la malade s'était plainte de symptômes voisins, avec, en plus, vomissements et diarrhées qui l'avaient amenée à un régime sans graisses, ce qui améliore d'ailleurs l'état général.

A l'examen abdominal, la palpation montre un abdomen sensible dans son ensembla avec de légères douleurs au niveau du point vésiculaire. On pratique une cholécystographie qui ne montre pas d'image régulière d'opacification de la vésicule biliaire, mais il existe une ombre assez volumineuse médiocrement opaque qui semble une vésicule dilatée.

Par ailleurs, le complet hépatique montre des épreuves perturbées avec un Mac Lagan : positif : 63 Unités Vernes.

Gros : positif
Hanger : positif

Devant cette grosse vésicule qui s'injecte mal et les tests hépatiques perturbés, on prescrit CHOLINE-SORBITOL.

La malade est revue 10 jours plus tard, on note seulement une amélioration de l'état général, l'absence de fièvre, une reprise de l'appétit et une légère diminution de l'ictère.

OBS. IV - Madame C..., 35 ans.

Consulte pour des troubles dyspeptiques hyposthéniques d'apparition récente consistant essentiellement en somnolence et pesanteur post-prandiale survenant chez cette jeune femme qui, en outre, a une légère tendance à la constipation.

A l'examen, l'abdomen est légèrement météorisé avec caecum légèrement gargouillant.

Un traitement de CHOLINE-SORBITOL (1 ampoule avant chacun des principaux repas) a suffi pour faire disparaître tous les troubles.

OBS. V - Madame L..., 71 ans.

Antécédent : ictère infectieux bénin à l'âge de 16 ans. Depuis 12 ans, petite insuffisance hépatique avec intolérance aux corps gras.

1946 : intervention pour prolapsus utérin par le Docteur PERCELON.

Depuis 1954, quelques douleurs épigastriques.

En hospitalisation : crises de l'étage abdominal supérieur chez l'opérée présentant une grosse éventration abdominale, on pense alors plus ou moins à une affection biliaire indépendante.

Radio - vésiculaire normale.

2ème séjour :

Protéines normales S/G = 1,63
Tests hépatiques normaux
L'éventration a été traitée en Août 1959.
Revient pour un point sous costal droit à irradiation épigastrique deux heures après repas, surtout celui du soir.
Douleurs coliques avec constipation importante.

Examen : douleurs abdominales diffuses à la palpation, douleur sous-costale droite. Foie, rate, vésicule non perçus. Vésicule normale.

Radiogastrique mégabulbe.

Mise à la CHOLINE-SORBITOL : 1 ampoule le matin, 1 ampoule à midi.

Résultats : constipation : bons
diminution du point douloureux.
Continuera chez elle.

OBS. VI - Mademoiselle P..., 77 ans.

Hospitalisée le 31.10.61 pour un syndrome d'intolérance gastrique, malade ne présentant aucun antécédent notable.

Depuis 6 mois, elle présente des douleurs vertébrales s'expliquant par une importante cyphose avec ostéoporose et arthrose.

Depuis 1 mois, gastralgies à type de pesanteurs survenant environ 3/4 d'heure après les repas, remplacée parfois par des vomissements alimentaires. Aucune notion de périodicité.

Etat subfébrile (38°), vitesse de sédimentation : 50 %.
Tension artérielle : 19/10,5, rien à signaler par ailleurs.

Le bilan radiologique de l'estomac, de la vésicule est entièrement négatif.

La malade est mise à la CHOLINE-SORBITOL (1 ampoule à chaque repas). Le traitement est, par ailleurs, associé à Durabolin et Calcium.

Le traitement est poursuivi pendant 14 jours, jusqu'à sa sortie du service. Amélioration de l'état digestif après huit jours de traitement, la malade ne présente pratiquement plus de nausées et ne vomit plus, elle continue de présenter une anorexie assez importante.

OBS. VII - Madame Claudia..., 65 ans.

Antécédents : ménopausée à 45 ans.

Depuis l'enfance, crises de foie avec vomissements,de plus quelques épisodes migraineux.
Présente des douleurs abdominales hautes depuis longtemps.

Se présente avec un syndrome douloureux de l'hypochondre droit, pas de vomissements, irradiation dans le dos et à gauche.

Enfin, douleurs à la fosse illiaque droite.

Appétit conservé, amaigrissement car restriction volontaire, caecum gargouillant. Hyperesthésie cutanée, hypochondre droit.

Tests hépatiques, tests pancréatiques normaux.

Radio vésicule : normale.

Estomac : ptose.

CHOLINE-SORBITOL : 1 ampoule midi et 1 le soir, 15 jours.
Amélioration fonctionnelle discrète. Persistance des douleurs à la fosse illiaque droite.

OBS. VIII - LAT..., Monique, 23 ans, institutrice.

Se plaint depuis 9 mois de vomissements matinaux, d'éructations, de brûlures d'estomac à jeun, d'un amaigrissement de 4 à 5 kg et d'une perte de l'appétit. Elle souffre aussi d'une constipation assez nette qui se résoud spontanément par une diarrhée chaque fois qu'elle prend le volant de sa voiture (grosse importance du facteur psychique).

Cholangiographie intraveineuse : grosse hypotonie vésiculaire, vésicule dilatée ne s'évacuant pas après repas d'épreuve.

CHOLINE-SORBITOL : 2 ampoules le matin. Au bout de 1 mois, dis-

parition des douleurs, disparition des phénomènes réflexes lors des voyages en automobile, amélioration de la constipation, une selle tous les 2 jours environ.

OBS. IX - GOL... Jean, 32 ans, conducteur de tracteurs.

Se plaint de mauvaise digestion, de sensations vertigineuses le matin au réveil, de ballonnement post-prandial, d'une perte de l'appétit importante, avec amaigrissement de 3 à 4 kgs et depuis une huitaine de jours, de vomissements bilieux le matin.

Cholécystographie : vésicule normale.

CHOLINE-SORBITOL : 2 ampoules le matin; au bout de 1 mois, disparition de tous les troubles fonctionnels.

OBS. X - KAI... Robert, 48 ans, contremaître.

Se plaint depuis deux mois d'une anorexie absolue, d'un amaigrissement de 5 kgs et d'une lassitude générale.

L'examen clinique et le bilan radiologique est entièrement négatif.

CHOLINE-SORBITOL, 2 ampoules le matin, au bout de 1 mois, réapparition de l'appétit, et reprise de 3 kgs. Il persiste une certaine asthénie psychique.

OBS. XI - MAR... Marie-Thérèse, 48 ans. Assistante Sociale.

Céphalées migraineuses depuis plus de 3 ans; constipation, ballonnement post-prandial, perte d'appétit et amaigrissement assez important, 5 kgs en 8 mois.

Cholécystographie : vésicule très légèrement hypotonique.

CHOLINE-SORBITOL : 2 ampoules le matin à jeun; au bout de 1 mois, nette amélioration fonctionnelle; reprise de l'appétit, disparition des céphalées, amélioration de la constipation.

OBS. XII - GAB... Albert, 30 ans, Chef monteur électricien.

En Août 1961, a brusquement maigri de plusieurs kilogs et se plaint depuis de céphalées intenses, surtout frontales, quasi permanentes, et d'une perte de l'appétit quasi totale. Cholécystographie: grosse vésicule hypotonique, s'évacuant difficilement.

CHOLINE-SORBITOL : 2 ampoules le matin, et une avant chaque repas. Au bout de 1 mois, résultats excellents, n'a souffert de céphalées que 2 fois dans le mois, a repris de l'appétit, a même fait des excès alimentaires, qui n'ont amené aucun incident.

OBS. XIII - GHE... Tahar, 25 ans, infirmier.

Depuis 1 mois environ, perte d'appétit, nausées matinales, avec sensations vertigineuses et céphalées diffuses; langue saburrale, léger ictère conjonctival.

CHOLINE-SORBITOL : 2 ampoules le matin à jeun; dès le 8ème jour, on note une nette amélioration. Au bout de 15 jours, la langue est redevenue normale, les nausées et les sensations vertigineuses ont disparu, l'appétit est meilleur. Traitement en cours.

OBS. XIV - THOU... André, 64 ans, surveilleur d'usine.

Entré au Service le 25 Novembre 1961, pour une hépatite cirrhogène d'étiologie indéterminée, avec ictère chronique, comportant anatomiquement une pigmentation ferrugineuse importante, des hépatocytes, des cellules de Kuppfer, et des espaces portes mais le fer sérique est bas à 64 gamma et il ne s'agit donc pas d'une hémochromatose.

L'état général du malade est très médiocre, anorexie, amaigrissement important.

CHOLINE-SORBITOL : 2 ampoules à chaque repas, associées d'ailleurs aux thérapeutiques hépato-protectrices habituelles. Au bout de

1 mois, excellents résultats sur le plan de l'état général, reprise de l'appétit, amélioration du poids et diminution de l'ictère qui persiste cependant.

OBS. XV - Monsieur A... Honoré, 33 ans, chauffeur routier.

est hospitalisé pour troubles digestifs survenus depuis 15 jours.

Le malade se plaint en effet de digestions lentes et difficiles, de somnolence post-prandiale, de ballonnement abdominal et douleurs à type de colique. Par ailleurs si les selles sont normales le malade se plaint de ténesme rectal.

A l'examen, l'abdomen est souple. Le foie déborde le rebord costal de 3 travers de doigt.

On pratique des radios de vésicule qui montrent une vésicule homogène bien opacifiée, s'évacuant bien après l'épreuve.

On entreprend le traitement par association de CHOLINE-SORBITOL et de DYCHOLINE.

Au bout de 15 jours de traitement, amélioration très importante de l'état digestif.

Disparition du ballonement intestinal.

Le foie a complètement régressé et est rentré dans ses limites normales.

OBS. XVI - Monsieur L... Jules, 63 ans.

est hospitalisé pour bronchite chronique compliquée d'emphysème.

En outre, ce malade se plaint depuis longtemps de digestions pénibles et lentes, de nausées fréquentes, de sensation de bouche amère, de goût de bile le matin au réveil.

Par ailleurs, le malade se plaint aussi de douleurs au niveau de l'hypochondre droit survenant peu après les repas.

A l'examen de l'abdomen, on constate un gros foie dépassant le rebord costal de 2 travers de doigt. Signe de Murphy positif.

On pratique des radios de vésicule qui montrent une vésicule bien opacifiée par l'orabilix . 2 heures après repas d'épreuve, l'évacuation biliaire est de moitié.

On commence le traitement par CHOLINE-SORBITOL associé à OZOTHINE DIPROPHYLLINE.

Après 15 jours de traitement, amélioration très marquée des signes digestifs.

Digestion hautement facilitée.

Le foie est entré dans ses limites.

C O N S T I P A T I O N

OBS. I - Madame F..., 34 ans, sans profession.

est une constipée chronique.

A la suite d'une cholécystectomie effectuée il y a 18 mois pour lithiase, la malade présente une constipation marquée et tenace : une selle tous les 3 ou 4 jours; en outre, la malade se plaint de douleurs abdominales diffuses d'intensité modérée.

La langue est saburrale, anorexie modérée.

La palpation montre une paroi en légère tension; le cadre abdominal est douloureux dans son ensemble.

On entreprend le traitement par la CHOLINE-SORBITOL : 2 ampoules le matin à jeun; au bout de 4 jours, une selle normale, et par la suite, une selle quotidienne voire parfois deux par jour.

OBS. II - Madame L..., âgée de 62 ans.

est une obèse constipée chronique; cette constipation remonterait à une quinzaine d'années, à la suite d'une ovariectomie.

En outre, la malade présente un méga-dolichocolon. La malade a eu recours à de nombreux laxatifs avec des résultats très inconstants (mucinum entre autres: 2 cachets par jour). Après 6 jours de traitement une selle par jour; mais laissons la parole à la malade dans une de ses lettres :

" je vais tous les jours à la selle et celles-ci sont normalement colorées, il me reste encore 4 ampoules mais mon pharmacien me dit que le produit n'est pas encore en vente en pharmacie; comment vais-je faire ? car j'ai essayé d'interrompre le traitement pendant 1 journée et suis restée deux jours sans aller à la selle..."

Excellent résultat.

OBS. III - Madame F..., âgée de 59 ans, sans profession.

est une hépatique de longue date, hospitalisée pour congestion pulmonaire de la base droite. En outre, la malade présente une constipation chronique l'obligeant à prendre de fréquents laxatifs, plus ou moins bien tolérés, pour aller à la selle.

Après 5 jours de traitement (2 ampoules de CHOLINE-SORBITOL) le matin à jeun), apparition d'une selle journalière. Au bout de 10 jours, apparition d'une diarrhée légère qui obligea à diminuer le traitement sans l'interrompre : 1 ampoule par jour au lieu de 2 le matin au réveil.

OBS. IV - Monsieur G..., 40 ans.

se plaint depuis très longtemps d'une constipation chronique se manifestant cliniquement sous forme d'une fausse diarrhée : deux ou trois selles molles, peu abondantes le matin après le petit déjeuner à 1/2 heure d'intervalle. Ce malade ne souffre pas, mais se plaint d'une sensation de bouche pâteuse le matin au réveil et de digestion lente avec somnolence après le repas de midi.

A l'examen, l'abdomen est légèrement météorisé : le caecum est gargouillant, mais à peine sensible, la langue est saburrale, surtout dans sa moitié postérieure.

Les radios du colon par lavements barytés mettent en évidence un dolichocolon sigmoïde avec stases importantes du colon droit.

L'état de ce malade a déjà été amélioré par les mucilages, mais sa bouche reste pâteuse et les digestions pénibles.

On entreprend le traitement par la CHOLINE-SORBITOL (2 ampoules le matin à jeun); les résultats sont excellents, en particulier en ce qui concerne les troubles qui gênaient le plus le malade, c'est à dire la bouche pâteuse, la digestion lente et la somnolence postprandiale.

OBS. V - Madame B..., 48 ans.

a été soignée il y a quelques années pour un ulcère duodénal dont elle ne souffre plus du tout actuellement. Elle vient consulter pour une constipation chronique douloureuse. Les douleurs sont localisées au flanc gauche à type de coliques survenant par crises. Les crises sont souvent déclenchées par les laxatifs irritants (pilules à base de phénol-phtaléine) que la malade utilise pour aller à la selle.

A l'examen, le colon est spasmé et douloureux sur tout son trajet.

Les radios du colon par lavements barytés mettent en évidence de nombreux spasmes prédominant sur le colon gauche et sur le transverse.

Un premier traitement (mucilage et huile de paraffineà donne des résultats insuffisants. La malade ne souffre plus, mais les selles restent très irrégulières.

On complète alors le traitement avec la choline-sorbitol. Les résultats obtenus deviennent beaucoup plus satisfaisants et la malade arrive à avoir des selles moulées presque quotidiennes et sans douleurs.

OBS. VI - Madame B...

se plaint de constipation chronique avec ballonnement postprandial, gaz, pesanteur du flanc gauche et surtout céphalée frontale bilatérale par crises très violentes.

La constipation a longtemps été soignée par des laxatifs irritants et, lorsque la malade vient consulter, elle utilise encore des mucilages associés à la bourdaine et des suppositoires à base d'extrait biliaire.

Des radios de vésicule montrent une vésicule bien injectée s'évacuant de façon très insuffisante après un repas de Boyden.

On prescrit la Choline-Sorbitol : 2 ampoules le matin à jeun. L'action de ce traitement fût favorable et a permis de remplacer le mucilage-bourdaine par un mucilage simple et le suppositoire à base d'extrait biliaire par un suppositoire simple. En outre, ce traitement a amené une amélioration notable des migraines.

OBS. VII - Madame F..., 25 ans.

a subi en 1952 une appendicectomie pour appendicite aiguë. Depuis cette intervention, elle se plaint de vagues douleurs à droite.

C'est surtout depuis 1 an que ces troubles se sont accentués. Il s'agit de douleurs de la fosse illiaque droite, augmentées par la fatigue, calmées par la chaleur; ces douleurs s'accompagnent de constipation, une selle tous les 3 ou 4 jours, que la malade soigne par des grains de Vals. A l'examen, la douleur est localisée à la région cicatricielle; l'abdomen est météorisé, le caecum gargouillant. La langue saburrale.

On prescrit la Choline-Sorbitol : 2 ampoules le matin à jeun et, bien entendu, nous proscrivons l'usage des pilules laxatives. Nous expliquons, en effet, à la malade, l'inconvénient qu'il y a à utiliser des laxatifs irritants, car, entre temps, les radios du colon par lavements barytés ont mis en évidence une colopathie spasmodique modérée, prédominant sur le sigmoïde, ainsi qu'une grosse typhlite sur un caecum nettement dilaté, et nous conseillons à la malade de s'en tenir à l'huile de paraffine et à la Choline-Sorbitol (2 ampoules le matin à jeun).

La malade est revenue 1 mois plus tard et se montre très satisfaite du traitement; les selles ont été régulières; bien moulées, sans débâcles diarrhéiques.

OBS. VIII - Madame S..., 70 ans. 29.9.61

Hospitalisée pour lombalgie.

Antécédent :hypercholestérolémie . Notion de lithiase vésiculaire.

8 enfants. Ménopausée à 50 ans.

Dernière grossesse suivie de céphalée et de rectocèle opérée il y a 1 an.

Depuis 3 mois, douleurs dernière vertèbre dorsale et douleurs lombaires. Irradiations thoraciques en ceinture

Constipation entre temps.

Par ailleurs, va bien, pas d'amaigrissement.

Rectoscopie : muqueuse rouge sans aspect spécifique.

Radio colonne : oetéomalacie diffuse.

Cholécysto : exclusion vésiculaire.

Lavement baryté : dolichocolon

CHOLINE-SORBITOL : 2 le matin.

Amélioration de la constipation.

OBS. IX - Madame DE..., 33 ans. 29.11.61

Il s'agit d'une jeune femme dans les antécédents de laquelle on retrouve 1 hystérectomie en Avril 1961, avec conservation des ovaires pour salpingite bilatérale résistant aux antibiotiques.

Depuis 6 mois environ, elle se plaint de bouffées de chaleur et de troubles digestifs à type de nausées simples sans douleurs ni migraines et de troubles du transit essentiellement représentées par de la constipation. Depuis 10 jours accentuation de ces troubles qui motivent l'hospitalisation.

L'examen clinique de la malade est négatif.

Les examens biologiques sont tous normaux.

Les radiographies vésiculaires gastriques et intestinales sont normales.

Enfin, la malade a de grandes préoccupations familiales et l'impression se confirme rapidement qu'il s'agit d'une dystonie neuro-végétative majeure d'expression digestive.

On met à la Choline-Sorbitol (1 ampoule avant chaque repas) pendant son séjour. Lorsqu'elle quitte le service sur sa demande après une semaine de traitement, sa constipation s'est améliorée et elle ne présente que des nausées minimes. On remet à la malade la quantité nécessaire de médicament pour qu'elle poursuive son traitement chez elle pendant encore 1 semaine. Perdue de vue.

OBS. X - Mademoiselle T..., 36 ans.

Hospitalisée le 6.9.61

Elle entre dans le service pour des troubles du transit qui seraient assez importants.

Antécédents chargés :

- érythème noueux à 11 ans.
- pleurésie bilatérale en 1941.
- en 1946, kystérectomie subtotale pour atteinte bacillaire génitale.

Depuis un an environ, elle présente des troubles du transit avec alternatives de diarrhée et de constipation et même quelques épisodes subocélusifs du moins selon la malade qui semble présenter un terrain psychonévrotique.

Amaigrissement assez important expliqué en partie par le régime que la malade s'impose.

Vitesse de sédimentation : 15 %.

On considère que les troubles du transit présentés sans être aussi importants qu'on voudrait le dire sont en rapport avec les séquelles opératoires de péritonite plastique.

On met la malade à la Choline-Sorbitol : 2 ampoules le matin.

Après 15 jours de traitement, la malade l'ayant poursuivi après sa sortie du service, on note une amélioration puisqu'elle est allé régulièrement à la selle sans diarrhée, elle n'a présenté qu'un épisode de constipation rebelle de 2 jours.

OBS. XI - Madame LOUISE..., 77 ans

Rentrée le 31.10.61
Adressée le 31.10.61 pour syndrome d'intolérance gastrique.
Antécédent : rien à signaler, ménopause à 50 ans.

Depuis Juin douleurs vertébrales cervicales, irradiations occipitale et scapulaire.

Par ailleurs : gastralgies : 3/4 d'heure après les repas
vomissements: 1/2 heure à 3/4 d'h. après les repas.

Radio gastrique : rien à signaler
Constipation.
2 Choline-Sorbitol chaque matin
La malade se déclare considérablement améliorée
A poursuivi 15 jours.

OBS. XII - RIC... Gaston, 59 ans, représentant de commerce

Se plaint depuis 20 ans de mauvaise digestion, de brûlures dans la région épigastrique, survenant après les repas, et vers 3 h. du matin. Par ailleurs, ballonnements post-prandial et constipation légère.

Le lavement baryté montre des manifestations dystoniques du cadre colique, par défaut d'expansion à l'insufflation, de la partie supérieure du rectum et du sigmoïde.

Choline-Sorbitol - 2 ampoules le matin - améliore légèrement la constipation, mais de façon insuffisante; le malade éprouve encore de grosses difficultés à aller à la selle régulièrement.

OBS. XIII - MUL... André, 29 ans, employé de l'E.D.F.

Psychasthénique certain, se plaignant de l'ensemble de son tube digestif - vague syndrome ulcéreux gastrique avec images radiologiques, évoquant sans que l'on puisse l'affirmer, un ulcus du bulbe.

Anorexie, nausées, intolérance aux graisses, constipation moyenne, une selle tous les 3 jours.

Cholécystographie normale.

Lavement baryté : aspect spasmé du colon droit qui par ailleurs s'évacue imparfaitement.

Choline-Sorbitol : 2 ampoules le matin à jeun; amélioration de la constipation mais de façon encore imparfaite, le malade n'allant à la selle que tous les 2 jours.

OBS. XIV - FEUIL... Anne-Marie, 64 ans.

Opérée en février 1961 d'un important prolapsus génital avec cystocèle et rectocèle , et grosses hémorroïdes, saignantes et douloureuses lors de la défecation.

A la suite de l'intervention, constipation opiniâtre,la malade restant 8 jours sans aller à la selle, et ce, malgré tous les laxatifs habituels.

A l'examen, achalasie intestinale manifeste avec ampoule rectale encombrée de matières.

CHOLINE-SORBITOL sans effet, à la dose de 2 ampoules le matin; à la dose de 4 à 6 ampoules par jour, on obtient une selle un jour sur 2; mais de consistance pierreuse.

OBS. XV - GLEZ.Jean -François, 17 ans, Elève en Math. Elém.

Pensionnaire depuis un an, se plaint depuis cette date d'une constipation opiniâtre; reste 8 à 10 jours sans aller à la selle.

Lavement baryté : dolichocolon hypotonique et hypokinétique.

Choline-Sorbitol : 2 ampoules le matin; donne pendant 15 jours, un résultat excellent, puis à nouveau s'installe une constipation opiniâtre, qui oblige à changer la thérapeutique.

OBS. XVI - CHE... Jean-Claude, 20 ans, étudiant à la Fac. Sci.

A la suite d'un traitement antibiotique par Hexacycline, et de suppositoires de Rovamycine, crise de diarrhée avec 2 à 3 selles liquides par jour, et apparition d'importantes hémorroïdes très douloureuses et saignant. La douleur à la défécation entraîne secondairement une constipation-réflexe.

Outre le traitement anti-hémorroïdaire, classique CHOLINE-SORBITOL, 2 ampoules le matin, régularise en 8 jours le transit intestinal.

OBS. XVII - BER... Thérèse, 25 ans, dactylo

Depuis 7 ans, constipation opiniâtre; une selle tous les 3 jours environ, après la prise de laxatifs. Ballonnement abdominal, lourdeur post-prandiale, et depuis 1 an, lors des excès de table, vomissements nocturnes.

Lavement baryté : rétrécissement étendu sur 4 à 5 cms à la jonction recto-sigmoïdienne, de nature congénitale à peu près certaine, avec évacuation en amont très insuffisante.

Choline-Sorbitol : 2 ampoules le matin et 2 le soir; excellents résultats au bout de 8 jours de traitement: une selle régulière tous les jours.

OBS. XVIII - KLE... Francis, 31 ans, agent commercial

Souffre depuis 10 ans de périodes de constipation suivies de débâcles diarrhéiques. Se plaint par ailleurs de mauvaise digestion

de langue saburrale, de sensations nauséeuses le matin, et supporte difficilement les graisses cuites.

La radio de vésicule montre une vésicule hypotonique, sans lithiase; avec une évacuation insuffisante après le repas d'épreuve. Le lavement baryté est normal.

Choline-Sorbitol, 2 ampoules le matin et une le soir; régularisation des selles, et disparition des phénomènes fonctionnels après 1 mois de traitement.

OBS. XIX - DOL... Thérèse, 56 ans, Assistante Sociale Scolaire

Digère très mal depuis de nombreuses années, ballonnement, lourdeur d'estomac, anorexie, constipation opiniâtre.

A l'examen, ballonnement et gargouillement sur tout le cadre colique.

De nombreux traitements sont restés inefficaces.

La cholécystographie montre une vésicule atonique, qui ne se contracte pas, avec une évacuation insuffisante après le repas d'épreuve.

Choline-Sorbitol, 2 ampoules le matin. Aucune action; n'améliore pas la constipation; la malade garde une bouche pâteuse, des nausées matinales et un gros ballonnement abdominal.

OBS. XX - GOU... Philippe, 29 ans, ingénieur

Colite de fermentation typique évoluant depuis 1 an, avec douleurs abdominales, nombreux gaz, constipation.

Choline-Sorbitol : 1 ampoule avant les repas; résultats moyens - le malade obtient une selle par jour, mais continue à se plaindre de lourdeur post-prandiale et de ballonnement.

OBS. XXI - HEL... Bernard, 29 ans, dessinateur.

Colite de fermentation typique depuis plusieurs années, avec lourdeur post-prandiale, ballonnement, mauvaise digestion, langue pâteuse le matin, et à l'examen, gros gargouillement de la fosse iliaque droite.

Cholécystographie : vésicule de taille normale, mais s'évacuant difficilement.

Lavement baryté : dolicho-sigmoïde avec évacuation très insuffisante.

De nombreux traitements sont essayés avec un succès mitigé.

Choline-Sorbitol : 2 ampoules le matin, excellents résultats pour la constipation, une selle par jour, mais le malade reste un anxieux et continue à se plaindre de phénomènes de fermentation.

OBS. XXII - VOI... Jean, 31 ans, professeur d'enseignement technique.

Cholécystectomisé pour calcul en Janvier 1961. Se plaint depuis environ 1 mois de digestion difficile, de ballonnement, de douleurs dans la fosse iliaque droite et l'hypochondre droit, et d'une constipation assez marquée suivie tous les 3 ou 4 jours d'émissions diarrhéïques.

Cholangiographie I.V. : voies biliaires extrahépatiques normales.

Lavement baryté : colon hypotonique, mal évacué.

Choline-sorbitol : 2 ampoules le matin; résultats moyens, une selle par jour, mais assez difficile; disparition des douleurs abdominales, mais encore tendance aux ballonnements.

OBS. XXIII - Madame GROS... Jeanne, 29 ans, 3 enfants.

Constipation habituelle.

Ne va à la selle que tous les 3 - 4 jours, se plaint de céphalées

frontales, de digestions difficiles, de ballonnement post-prandial, de douleurs de la région épigastrique à type de brûlures.

Lavement baryté : dilochocolon atonique et stasique.

Choline-Sorbitol : 2 ampoules le matin.

Résultats médiocres : 1 selle tous les deux jours, mais persistance de mauvaises digestions et de céphalées.

OBS. XXIV - Madame ZAB... Marguerite, 51 ans, asthmatique.

Constipation chronique.
avec intolérance hépato-biliaire, crises douloureuses du flanc droit et urticaire.

Choline-Sorbitol - - 2 ampoules le matin à jeun.

Bons résultats : amélioration de la constipation - disparition de la douleur à droite

---

frontales, de digestions difficiles, de ballonnement post-prandial, de douleurs de la région épigastrique à type de brûlures.

Lavement baryté : dilochocolon atonique et stasique.

Choline-Sorbitol : 2 ampoules le matin.

Résultats médiocres : 1 selle tous les deux jours, mais persistance de mauvaises digestions et de céphalées.

OBS. XXIV - Madame ZAB... Marguerite, 51 ans, asthmatique.

Constipation chronique.
avec intolérance hépato-biliaire, crises douloureuses du flanc droit et urticaire.

Choline-Sorbitol - .. - 2 ampoules le matin à jeun.

Bons résultats : amélioration de la constipation - disparition de la douleur à droite

---

D I S C U S S I O N

I - HEPATITES CHRONIQUES D'ORIGINE ETHYLIQUE

Notre étude a porté sur 13 cas, c'est dire, qu'étant donné le petit nombre de nos observations, nous nous garderons bien de donner des conclusions définitives encore moins une statistique. Tout au plus exposerons-nous les résultats obtenus :

Ces 13 observations se décomposent de la manière suivante :

- 1 hépatite graisseuse éthylique typique,
- 6 hépatites éthyliques avancées
- 3 hépatites éthyliques avancées ayant déjà présenté des phénomènes de décompensation
- 1 hépatite éthylique compliquée de polynévrite des membres inférieurs.
- 2 hépatites éthyliques compliquées de tuberculose pulmonaire

Chez 10 de ces sujets, on a pratiqué des examens de laboratoire avant et après application du produit.

Nous n'avons obtenu de résultat que dans le cas de cirrhose graisseuse éthylique; encore faut-il inclure dans ce résultat l'action de la vitamine K_1 et des extraits hépatiques.

En un mois en effet, nous avons obtenu la disparition des principaux symptomes à savoir : retour du foie à un volume normal, reprise de l'appétit et disparition des brûlures épigastriques.

Par contre, si nous examinons les examens de laboratoire pratiqués chez 10 sujets avant et après application de choline-sorbitol, nous sommes bien obligés de constater que ceux-ci sont pratiquement identiques. Ce qui d'ailleurs n'a rien pour nous étonner, étant

donné que nous avons affaire à des cirrhoses souvent anciennes, parfois décompensées ou compliquées ce qui laisse supposer une dégénérescence déjà avancée des cellules nobles du foie.

Toutefois, dans tous les cas, sauf un, nous avons obtenu une amélioration clinique, à savoir une reprise de l'appétit; chez 2 malades, nous avons observé une reprise du poids et dans 3 cas, une nette augmentation de la diurèse à savoir chez l'un, le passage d'une diurèse de 900 à 1.500 cm3, chez les 2 autres, une augmentation de la diurèse journalière de 1.500 cm3.

Enfin, dans un cas, nous n'avons obtenu aucun résultat.

Nous constatons que la seule réussite véritable a eu lieu chez un sujet à foie gras de volume augmenté chez lequel il n'y avait pas encore cirrhose mais pré-cirrhose. Nous croyons d'ailleurs, comme la majorité des auteurs, que la choline ne peut agir qu'à cette période de la maladie qui précède la dégénérescence fibreuse. Elle est d'un intérêt certain dans la thérapeutique préventive de la cirrhose d'origine éthylique.

Dans les cirrhoses confirmées, nous basant sur notre modeste étude, nous sommes amenés à penser que la choline doit avoir peu d'action sur le foie. Par contre, l'action cholagogue de la choline et du sorbitol agissant sur le tractus digestif : estomac, pancréas, vésicule, petit et gros intestin, semble donner un "coup de fouet" avec reprise de l'appétit et parfois du poids.

Enfin, dans trois cas, nous avons obtenu une augmentation sensible de la diurèse; ce qui confirme les observations de DESGREZ sur l'action diurétique de la choline.

Nous croyons donc que dans les hépatites éthyliques confirmées, s'il ne faut pas attendre de miracle de l'utilisation conjuguée de la choline et du sorbitol, celle-ci peut être un complément utile du traitement symptomatique.

II - AUTRES AFFECTIONS HEPATO-DIGESTIVES

En fait, notre travail aura porté principalement sur l'action de l'association choline-sorbitol dans :

a - les dystonies vésiculaires : 17 observations.
b - les"insuffisances hépatiques" et digestives légères avec migraines que nous avons groupées sous le titre général de "dyspepsies hyposthéniques" : 16 observations.
c - la constipation (d'origine le plus souvent hépato-vésiculaire) : 24 observations.
d - enfin, nous avons 3 observätions : 1 de lithiase vésiculaire, 2 de séquelles de cholécystectomies, que nous incluons dans le groupe des "insuffisances hépatiques" légères.

a - Dystonies vésiculaires

Avant d'aborder ce paragraphe dont les conclusions porteront sur 17 observations, nous tenons à spécifier que 15 de nos observations ne s'adressent pas à des cgolécystatonies au sens propre, mais à des grosses vésicules paresseuses, hypotoniques, s'évacuant toujours difficilement après repas d'épreuve.

Des 2 observations restantes, l'une porte sur une dystonie biliaire, l'autre sur une grosse vésicule de caractère plutôt hypertonique.

Parmi les 15 observations sur lesquelles nous avons pu expérimenter l'action de l'association Choline-Sorbitol, nous avons compté 14 très bons ou bons résultats.

1 seul sujet s'est montré rebelle au traitement.

Tous les sujets de ce groupe que nous avons vus soit à l'hôpital, soit en consultation externe se sont présentés comme des hépatiques de longue date.

Qu'il s'agisse d'hommes ou de femmes (celles-ci formant d'ailleurs la majorité) tous se sont présentés avec les symptomes que nous pourrons résumer ainsi : langue saburrale, impression de bouche amère ou pâteuse le matin au réveil, digestion difficile, somnolence post-prandiale, constipation fréquente (surtout chez les femmes), enfin parfois douleurs de type vésiculaire.

En fait, tous les examens hépatiques que nous avons pratiqués ont montré des résultats sensiblement normaux. Par contre dans tous les cas, les examens radiographiques de vésicule ont montré l'absence de calculs et de lésions organiques et la présence d'une grosse vésicule paresseuse.

Il ne nous a malheureusement pas été possible de différencier la participation oddienne de la participation vésiculaire.

En outre, nous n'avons pu pratiquer que 3 radiographies de contrôle après action de l'association choline-sorbitol.

- Sur le plan clinique, mis à part le sujet qui s'est montré rebelle au traitement, nous avons observé dans 14 autres cas, une disparition spectaculaire des principaux symptomes à savoir : sensation de mauvaise bouche, inappetence, céphalée, ballonnement intestinal avec en outre reprise de l'appétit et nette amélioration de l'état général; nous avons reçu plusieurs lettres de malades nous demandant où trouver le produit alors que celui-ci n'était pas encore commercialisé.

- Sur le plan radiographique nous avons pu pratiquer des clichés de contrôle chez 3 malades après traitement.

Chez 2 d'entre eux, qui présentaient une hypotonie vésiculaire typique sur les premiers clichés, nous avons obtenu, après traitement, une amélioration considérable de l'évacuation de la vésicule ce qui prouve ainsi l'efficacité de l'association choline-sorbitol.

Remarque : dans ce paragraphe, nous avons fait rentrer comme nous l'avions signalé précédemment 2 observations un peu différentes.

La première avait rapport à un homme présentant des troubles dyspeptiques variés depuis 7 ans : les examens cliniques, biologiques et radiologiques étant négatifs, nous avions classé ce cas comme une dystonie biliaire. Nous n'avons obtenu après 15 jours de traitement que peu de résultats appréciables.

La seconde avait rapport à un gros mangeur, obèse présentant depuis 2 ans des "crises de foie" fréquentes avec céphalées et vomissements bilieux : les examens radiologiques montrent une grosse vésicule hypertonique.

Nous avons constaté, après 1 mois de traitement, d'excellents résultats : disparition des céphalées et des "crises de foie".

Là encore, nous nous garderons de conclusions hâtives et définitives étant donné le petit nombre de nos observations.

Toutefois, étant donné les excellents résultats obtenus nous croyons que l'association choline-sorbitol soulagera de nombreux malades qui loin d'être des hépatiques n'ont besoin que d'un stimulant et d'un régulateur de leurs voies biliaires légèrement paresseuse.

b - Troubles dyspeptiques hyposthéniques

* Nous avons groupé sous le titre "troubles dyspeptiques hyposthéniques" 15 observations d'insuffisance hépatique et digestive légère sans lésions organiques. A ces observations nous avons rattaché 1 hépatite cirrhogène d'étiologie indéterminée qui a bien répondu au traitement choline-sorbitol. 1 cas de lithiase vésiculaire et 2 cas de séquelles de cholécystectomie qui se sont présentées en fait comme des insuffisances hépatiques.

Remarque : dans ce paragraphe, nous avons fait rentrer comme nous l'avions signalé précédemment 2 observations un peu différentes.

La première avait rapport à un homme présentant des troubles dyspeptiques variés depuis 7 ans : les examens cliniques, biologiques et radiologiques étant négatifs, nous avions classé ce cas comme une dystonie biliaire. Nous n'avons obtenu après 15 jours de traitement que peu de résultats appréciables.

La seconde avait rapport à un gros mangeur, obèse présentant depuis 2 ans des "crises de foie" fréquentes avec céphalées et vomissements bilieux : les examens radiologiques montrent une grosse vésicule hypertonique.

Nous avons constaté, après 1 mois de traitement, d'excellents résultats : disparition des céphalées et des "crises de foie".

Là encore, nous nous garderons de conclusions hâtives et définitives étant donné le petit nombre de nos observations.

Toutefois, étant donné les excellents résultats obtenus nous croyons que l'association choline-sorbitol soulagera de nombreux malades qui loin d'être des hépatiques n'ont besoin que d'un stimulant et d'un régulateur de leurs voies biliaires légèrement paresseuse.

b - Troubles dyspeptiques hyposthéniques

* Nous avons groupé sous le titre "troubles dyspeptiques hyposthéniques" 15 observations d'insuffisance hépatique et digestive légère sans lésions organiques. A ces observations nous avons rattaché 1 hépatite cirrhogène d'étiologie indéterminée qui a bien répondu au traitement choline-sorbitol. 1 cas de lithiase vésiculaire et 2 cas de séquelles de cholécystectomie qui se sont présentées en fait comme des insuffisances hépatiques.

Sur les 15 cas de "troubles hépatiques et digestifs"que nous avons observés, nous avons obtenu 12 excellents résultats et 3 résultats moyens.

Les malades, surtout des femmes, sont venus consulter pour des "crises de foie" survenant le plus souvent après un écart de régime,"crise de foie" caractérisée par des céphalées, des vomissements bilieux ou alimentaires, parfois des douleurs sous-costales droites, s'accompagnant souvent d'une constipation ancienne.

Dans la plupart des cas, les examens hépatiques pratiqués ainsi que les radiographies de vésicule étaient normaux, toutefois dans 3 cas, nous avons observé des clichés de grosses vésicules un peu paresseuses.

Bref la majorité des sujets observés se sont présentés comme des dyspeptiques dont les troubles se rattachaient plus directement à la fonction hépatique.

Après 15 jours à un mois de traitement, nous avons obtenu comme nous l'avons indiqué précédemment, 12 excellents résultats portant plus particulièrement sur la reprise de l'appétit et la disparition des céphalées. Les 3 autres cas, loin d'être des échecs, n'ont donné toutefois que des résultats partiels.

A ces 12 résultats favorables, nous ajouterons 1 cas de lithiase vésiculaire pour lequel après 15 jours de traitement nous avons pu constater une nette amélioration de l'état général du patient avec reprise de l'appétit et disparition des céphalées occipitales. Toutefois, devant la persistance des douleurs sous-costales, la malade a du être opérée.

En ce qui concerne les 2 cas de séquelles de cholécystectomies, après traitement par choline-sorbitol nous avons observé pour l'un la disparition de ce que le patient appelait ses"crises de foie",

ainsi qu'une amélioration de l'état général, pour l'autre, disparition de ses crises douloureuses de l'hypochondre droit.

Si les résultats obtenus chez ces petits hépatiques, sont moins spectaculaires que ceux observés au cours de notre étude clinique consacrée à quelques cas d'hypotonie vésiculaire, les très bons résultats constatés chez 16 malades sur 19 nous permettent toutefois de penser que l'association choline-sorbitol sera d'un précieux secours pour le médecin praticien dont bien souvent "le pain quotidien", si nous pouvons nous exprimer ainsi, sera fait de ces petits hépatiques suivant mal leur régime qui viendront le consulter pour des céphalées, pour des digestions difficiles, des vomissements de bile ou des ballonements intestinaux; nous pensons que dans bien des cas, l'association choline-sorbitol, parce que cholagogue et cholérique, soulagera souvent ces malades.

c - Constipation

La deuxième partie de notre étude clinique a porté sur l'action de l'association choline-sorbitol sur la constipation. En fait cette association se réduit dans le cas présent à l'action du sorbitol.

Notre travail a porté sur 24 sujets et nos résultats sont assez discordants. Nous avons le classement suivant :

I - constipation d'origine hépato-biliaire : 8 cas
II - constipation par malformation intestinale : 4 cas
III - constipation par dystonie neuro-végétative : 3 cas
IV - constipation par colite : 5 cas
V - constipation d'origine mal déterminée : 4 cas.

I - Dans le groupe des constipations d'origine hépato-biliaire, sur les 8 cas observés nous avons obtenu 6 résultats excellents et deux médiocres. Dans le cas présent, en effet, l'association de ces 2 corps régularise les sécrétions et la mécanique hépato-digestive et

nous obtenons, par contre-coup une régularisation du tractus intestinal. Nous pensons d'ailleurs que c'est dans ce type de constipation que l'association choline-sorbitol est la plus efficace.

II - Dans la constipation due à une malformation intestinale sur 4 cas observés, nous avons obtenu :

- 1 excellent résultat chez une femme présentant une mégadolichocolon - dans une de ses lettres, la malade nous dit "être transformée".

- 1 excellent résultat chez une jeune femme présentant un rétrécissement de la jonction recto-sigmoïdienne d'origine vraisemblablement congénitale.

- enfin 2 résultats médiocres et passagers chez 2 sujets présentant un dolichocolon dont l'un était hypotonique et hypokinétique.

Nous pensons dans ce cas que la préparation choline-sorbitol (5 g de sorbitol dans chaque ampoule : 2 ampoules le matin à jeun) est nettement insuffisante.

III - Dans le groupe des constipations d'origine neuro-végétative , les résultats ont été médiocres dans les 3 cas.

IV - Parmi les 5 cas de constipation par colite, nous avons obtenu :

- 1 bon résultat chez un malade présentant une colite spasmodique.
- 2 résultats assez bons chez 2 malades qui par ailleurs étaient des anxieux, aussi ces 2 résultats sont sujets à caution.

Enfin, 2 résultats moyens parce qu'incomplets.

V - Enfin, parmi les 4 derniers cas de constipation observés :

- 1 bon résultat chez un malade de 77 ans dont les causes de la constipation sont restées assez obscures.

- 1 assez bon résultat chez un jeune homme dont l'apparition d'hémorroïdes douloureuses avait entraîné une constipation réflexe.
- 1 résultat médiocre chez une femme de 64 ans dont la constipation était apparue après une intervention sur un prolapsus génital; une amélioration de la constipation n'a été rendue possible qu'en triplant la dose habituelle du produit.
- Enfin, 1 résultat assez médiocre chez un ancien cholécystectomisé.

Ces 4 cas sont trop disparates pour pouvoir porter le moindre jugement.

De ces 24 observations, nous pensons que l'association Choline-sorbitol dans sa présentation actuelle ne peut avoir d'influence que dans le cadre des constipations d'origine hépato-biliaire; dans ce cas, d'ailleurs, la constipation étant souvent un des symptomes de l'atteinte hépato-vésiculaire, l'action cholérétique de la choline associée à l'action cholagogue du sorbitol ainsi que son action mécanique sur l'intestin aboutissent à une régularisation du transit intestinal.

Dans le cadre des autres constipations nous croyons que la dose de sorbitol : 10 g le matin à jeun, est quelque peu insuffisante.

CONCLUSIONS

Nous nous sommes efforcés dans ce travail, de montrer l'intérêt d'une association médicamenteuse de citrate de tricholine et de sorbitol pour la thérapeutique gastro-entérologique.

Dans une première partie, nous avons rappelé les travaux expérimentaux faits dans le domaine de la stéatose hépatique, notamment ceux de FISHER en 1924 et de HEDON, ainsi que les études qui ont été consacrées aux propriétés lipotropes de la choline à la suite des découvertes de BEST, HERSCHEY et HUNTZMAN en 1932.

Il nous a paru également intéressant de consacrer une partie de notre travail à d'autres effets moins connus de la choline : l'action cholérétique, déjà mise en évidence par DESGREZ en 1902, et l'action cholécystokinétique.

Parallèlement nous avons insisté sur les propriétés physiologiques du sorbitol précisées au cours de ces dernières années pour la première fois par WISSMER en Suisse et CAROLI en France. On sait que le produit exerce non seulement une action cholérétique et cholagogue appréciable, mais aussi un pouvoir stimulant remarquable sur les fibres lisses de la vésicule et de l'intestin.

Pour ces raisons la réalisation d'une préparation dans laquelle les propriétés de la choline se trouveraient renforcées et complétées par celles du sorbitol nous est apparue particulièrement valable.

Dans une deuxième partie, nous avons exposé les résultats observés au cours du traitement de malades atteints d'affections hépatiques ou digestives par une association médicamenteuse de citrate de choline et de sorbitol.

Nous pensons pouvoir dire que dans le cas de cirrhose confirmée le produit en question a peu ou pas d'action sur le foie malade, toutefois grâce à son action favorable sur les glandes et les organes du tractus digestif, l'association choline sorbitol pourra parfois rendre des services quand elle est associée au traitement symptomatique. Par contre grâce à son action lipotrope, le produit garde un intérêt non négligeable dans le traitement préventif des précirrhoses avec infiltration graisseuse du foie.

De l'action de la choline-sorbitol dans la constipation, nous aurons quelques difficultés à conclure étant donné les résultats très différents obtenus suivant l'étiologie en cause. Dans le cadre des constipations d'origine hépato-digestive, nous croyons que le produit présente un intérêt non négligeable pour les raisons que nous avons relatées quelques lignes plus haut.

Pour ce qui est des autres cas de constipation que nous avons eu à étudier, nous constatons que si nous avons obtenu un certain nombre de résultats favorables, d'autres moins probants semblent pouvoir être attribués à une posologie trop faible.

Mais c'est dans les hypotonies vésiculaires et dans "l'insuffisance hépatique" que l'association choline-sorbitol semble trouver tout son intérêt. Innombrables sont en effet en France en particulier, pays de la bonne chère et du bon vin, les patients qui se plaignent de troubles divers.

Ce sont ces malades qui se réveillent fatigués, nauséeux, la bouche amère, baillent après les repas, trouvent que leur digestion n'en finit plus ou qui, après un écart de régime, se plaignent de céphalées, de nausées et de vomissements leur rendant la vie impossible. La constipation et la migraine sont des symptomes très fréquemment associés.

Devant l'ensemble de ces symptomes, le médecin pratiquera une série d'examens de laboratoires dont les résultats sont normaux ou subnormaux.

La cholécystographie ne montrera le plus souvent qu'une grosse vésicule hypotonique et paresseuse.

C'est ici que l'association choline-sorbitol sera précieuse, pour le malade grâce à l'action lipotrope et cholérétique de la choline associée à l'action cholagogue et mécanique du sorbitol.

36 malades ont été traités pour cette indication par la médication choline sorbitol. Il a été obtenu 31 résultats excellents. Le produit ayant une saveur très agréable a toujours été pris avec plaisir. En aucun cas nous n'avons observé d'intolérance.

Vu, le Président de Thèse:

Professeur CH. DEBRAY

Vu, le Doyen de la Faculté:

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

1 - ABELL - BEVERIDGE ET FISCHER

"Nécrose hépatique provoquée au moyen de régimes appropriés"
Arch. Pathology - 50, 1-22, 23 - 35 (1950).

2 - ALEXANDER ET ENGEL

" La choline et la prévention des oedèmes nutritionels chez les rats soumis à un régime pauvre en protéine".
J. Nuta - 47, 361 - 73 - Juillet 52.

3 - AMATI et ALFANO

" Les troubles hépatiques des diabétiques".
Paris Médical 8.10.49

4 - ANDRE

" Nouveau cholérétique et cholagogue de synthèse"
J. Méd. Paris 1958 - 78 - 243.

5 - ARMSTRONG - BINGHAM - GIBAINS

" Utilisation des facteurs lipotropes dans le traitement de l'alcoolisme".
Cand. Med. Asso. J. 75 - N° 23 - 198-201 - 1.8.56

6 - ARTOM

" Rôle de la choline dans l'oxydation des acides gras par le foie".
J. Biol. Chem. Nov.53 - 205, N° 1 - p. 101-111.

" Mécanisme d'action de la choline".
Am. J. Clin. Nutrition - Mai Juin 1960 - 8, N° 3 - p. 303/5.

7 - BASTENIE - KOWALEWSKI - RUTMAN

" Essais de la fonction hépatique dans le diabète et valeur antidiabétique des facteurs lipotropes".
Acta Gastro-Entérologica Belgica, 1948, 11, 369-85.

8 - BEAMS et CLIVELAND

" Le traitement de la cirrhose du foie par la choline".
Dig. og Trait. 10 - 2, 103 - (1946).

9 - BEAUVALLET - HEDON - CHEVALLIER - CACHERA - LEVY

" Journée scientifique du foie gros".
Journ. de Méd. Lyon 20.8.53 - p. 659.

10 - BENARD et coll.

" Action de la méthionine et de la choline sur la surcharge cholestérolique du foie au cours de la stéatose hépatique expérimentale chez le rat".
C.R. Soc. Biol. 1950 - 144 - 762-64.

11 - BEST-HARTROFF et SELLERS

" Protection du foie par les facteurs diététiques".
Gastro-Enterelogy, 1952 - 20 - 375-84.

12 - BONFILS

" Emploi des substances lipotropes dans le traitement des cirrhoses".
Paris Méd., 1950, suppl. 2.

13 - BOUVRAIN - TRICOT et MEUDIC

" Facteurs lipotropes, métabolisme du cholestérol et athérome ".
Presse Méd. 1951 - 59 - 1437-39.

14 - BUSCH

" A propos du traitement de l'arthrose déformante ".
Med. Wschr. 96 - N° 11 - 184-86 - 19.3.54.

15 - BUSSET

" Données récentes de la littérature et recherches personnelles sur le métabolisme de la choline".
Rev. Méd. Liège, 1951 - 6 - 60-64.

16 - CACHERA et LAMOTTE

" L'évolution des stéatoses alcooliques du foie ".
Sem. des Hôp. Paris - 26 - N° 66 - 6.9.50. p. 3515.

17 - CANIGGIA

" Action de la choline sur l'hématopoïèse ".
Haematologica, 1950, 34, 625-38.

18 - CAPRETTI et PAGLIA

" Facteurs lipotropes et hématopoièse ".
Giorn. Clin. Méd. 1949 - 30, 809 - 34.

19 - CARERE COMES

" La choline dans l'athérosclérose coronaire ".
Settimana Médica - 15.5.51 - 39, p. 243.

20 - CAROLI - PLESSIER et PLESSIER

" L'hormone inhibitrice de la cholécystokinine, son rôle en pathologie biliaire et pancréatique".
Rev. Franç. Et. clin. et biol. 1960 - 5 - 545 - 57.

21 - CAYER et CORNATZER

" Utilisation des facteurs lipotropes dans le traitement des maladies du foie".
Gastro-Enterology, 1952 - 20 - 385 - 402.

22 - CHABROL et FALLOT

" Les actualités de la Pathologie du Foie et des voies biliaires ".
Paris. Méd. 8.5.48 - p. 243.

23 - CHALMERS et DAVIDSON

" La thérapeutique récente de la cirrhose du foie ".
New-Eng. J. of Méd. 240 - 24.3.49.

24 - CHAPELLART et MAGNIER

" Utilisation d'un nouveau produit pour l'étude radiologique de l'évacuation vésiculaire".
Arch. Mal. App. Dig. 1956 - 45 - 385 - Discussion.

25 - CHAPTAL et Coll.

" Stéatose hépatique du nourrisson ".
Montpellier Médical, 1952 - 41-42 - 91 - 116

26 - CHARPY

" Substances lipotropiques et thérapeutique dermatologique ".
Bull. Méd. 64 - 555 - 9, 15.12.50.

27 - CHEVALLIER - BURG

" Apports récents dans la connaissance et la pathologie du métabolisme des lipides".
Sem. Hôp. Paris - 2.1.50 - 26 - N° 1 - p. 4.

28 - COTTET

" Le chlorydrate de choline en hépatologie ".
Rev. Foie, 1948 - 7 - 71-80.

29 - DAFT - SEBRELL et LILLIE

" Prévention par les agents lipotropes de l'hémorragie et de la nécrose hépatique chez le rat ".
Proc. Soc. emp. Biol. Méd. 50 - N° 1 - 1.5.42

30 - DAMIA et ZANABONI

" Usa dei fattori lipotropie metilante par via indovenosa in campo chirurgico ".
Minerva Chir. 1951 - 6 - 192-96.

31 - DESGREZ

" Influence de la choline sur les sécrétions glandulaires et notamment de la sécrétion biliaire".
C.R.ac. Soc. 1902 - 135 - 52-4.

32 - DONHARDT

" Critique de la thérapeutique cholinique ".
Therapie der Gegenwart, 1952 - 91 - 124.

33 - FEDOR

" Le Sorbitol "
Chimie et Industrie - Nov. 60 - 84 - N° 5 - p. 779.

34 - FOURNIER

" De l'action commune, oestrogène et lipotrope de la choline et du lactose".
C.R. Acad. des Sc. 241 - N° 14 - 903/5 - 3/10/55.

35 - FRANKLIN - SALK et coll.

" Résultats cliniques fonctionnels et histologiques des transformations des graisses du foie humain sous l'influence du traitement lipotrope ".
Am. J. Clin. Path. 1948 - 18 - 273-82.

36 - FUCHS et KEISS

" Influence du citrate de choline sur la synthèse anaérobie de l'acétylcholine ".
Klin. Wscha. 31 - N° 39-40 - 951-4 - 15.10.53.

37 - GADJOS

" La stéatose hépatique et son traitement "
Brux. Méd. 35 - 2 - 9.1.55 - p. 61-71.

38 - GAMBIGLIANI et BUFFA

" Sur quelques aspects de la thérapeutique lipotropique des hépathopathies".
Minerva Médica, 1950 - 41 (1) 953-66.

39 - GATES

" Le chlorure de choline dans le traitement de 100 malades atteints de diabète Mellitus ".
J. Amer. Méd. Ass. 15.4.50 - 142 - N° 15 - p. 1136-37.

40 - GENTILI et TANGHERONI

" La choline dans la toxicose infantile ".
J.A.M.A. 1949 - 139 - 1042.

41 - GREEN et BRUNSCHWIG

" Action protectrice de certains composés sur les lésions alimentaires du rat ".
Proc. Soc. Exp. Biol. Méd. 61 - 348/50 - 1946.

42 - GROSS et KESTEN

" Traitement du Psoriasis et thérapeutique lipotropique ".
N.Y. State - J. of Med. 15.11.50 - 50 - p. 2683

43 - GYORGIY et GOLDBLATT

" Experimental production of dietary liver injury in rats".
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1942 - 40 - 492.

44 - HERRMANN

" Etude expérimentale de l'hypercholestérolémie et de l'artériosclérose, effets des agents lipotropes".
Amer. Heart - Jour. 33 - p. 711 (1947).

45 - HIMSWORTH et GLYNN

" Prévention de la nécrose hépatique expérimentale par les facteurs lipotropes".
Clinical Science - 5 - 133 - 7 (1944).

46 - HUERGA et POPPER

" Excrétion urinaire des Métabolites de la choline après administration de choline chez des sujets normaux et chez des hépatiques ".
J. Clin. Invent. 30 - N° 5 - 463-70 - (Mai 51).

47 - IVY et GOLDBERG

" Extraction and evacuation of the gall bladder by a purified secretin preparation ".
J.A.M.A. 1928 - 90 - 445.

48 - JOSLIN

" Le traitement moderne du diabète, la choline ".
J.A.M.A. 140 - p. 583 - 18/6/49.

49 - KIPPING

" La thérapeutique cholinique dans l'hépatite virale ".
Dtshh. Méd. Wschr. 16.2.51 - 76 - N° 7 - p. 208-10.

50 - LACHAZE et LEVY

" Action de la choline sur la stéatose produite par des régimes hypoprotéiques et hyperlipidiques ".
C.P. Soc. de Biol. N° 21 - 22 - Nov. 55.

51 - LAMBLING

" Traité de Médecine "
Masson éditeur, 1948, Tome VII, p. 537.

52 - LAMOTTE

" Les gros foies des diabétiques ".
Sem. des Hôp. 22.3.49 - p. 948.

53 - LINARES GADER

" Action de la choline sur la cholestérolémie ".
Anal. Fac. Univ. de San Marcos (Pérou).1952 - 3 - 389-95.

54 - MAGNIER

" Rapports d'expérimentation de la choline sorbitol ".
(non publié). Service du Professeur Agrégé GAULTIER,
Hal Fernand-Widal, Paris.

55 - MARKOFF

" Etat actuel de la clinique et du traitement de l'hépatite".
Praxis, 1952 - 41 - 657-62.

56 - MARYSSREL

" Conceptions actuelles sur le traitement des affections
du parenchyme hépatique ".
Conc. Méd. 24.12.49 - p. 2998.

57 - MAYMANE et DI PORTO

" Action des facteurs lipotropes dans l'intoxication par
le chlorure de carbone".
Policl. Sez. Méd. 60 - N° 95 - 328 - (Oct. 53).

58 - MENEGHELLO et NIEMEYER

" La stéatose hépatique chez les enfants chiliens sous-
alimentés. III. - Evaluation du traitement par la choline
au moyen de biopsies répétées ".
A.M.A.J. of Dis. of Child., 1950, 80, 903.

59 - MORGAN et YUDKIN

" Economie de vitamines au moyen du sorbitol ".
Nature, Londres, 1957 - 180, 543-45.

60 - MORRISSON et GONZALES

" Results of treatment of coronary arteriosclerosis with
Cholin ".
Am. Heart J., 1949 - 38 - 471.

61 - MOULART

"Que peut-on attendre du sorbitol en gastro-entérologie ?"
Concours Méd. 1959 - 7 - 658-60.

62 - MOUNIER, BEAULATON et HUGUET

" Métabolisme du sorbitol ".
Trav. Soc. Pharm. (Montpellier). 18, 47-52 (1958).

63 - MULLER

" Métabolisme et mode d'action des facteurs lipotropes ".
Dtsch. Med. Wschr. 81 - N° 4 - 27.1.56 - p. 197-31.

64 - NAKAYAMA et JOHNSTON

" Introduction de la choline exogène dans les phospholipides hépatiques et biliaires".
Amer. J. of Physiol. Août 59 - 197 - N° 2 - p. 327.

65 - NEUBEIZER

" Elimination de Bilirubine sans l'influence de la choline dans l'ictère parenchymateux en voie de régression ".
Mediz. Klinile 1950 - 45 - 932-33.

66 - OTT

" La choline et les résultats de son utilisation dans les maladies de foie ".
Dtsch. Méd. Wschr. 3.11.50 - 75 - N° 44 - p. 1473-6.

67 - PATEK

" Effets de la choline et de la méthionine dans le traitement de la cirrhose expérimentale ".
J. Exp. Méd. 96 - 221 - 31 (Sept. 1952).

68 - PELNER - DAVIDSON - WALDMAN

" Le rôle du chlorure de choline dans certains cas de diabète sucré : étude sur les dysfonctionnements hépatiques".
N.Y. State J. of Med. 1948 - 48 - 523-24.

69 - PENDL et WEINMAN

" Etudes expérimentales de la choline sur le foie de rats intoxiqués ".
Wien. Méd. Wschr. 1953 - 103 - p. 311.

70 - PETERS - LOCK

" Effets laxatif du sorbitol ".
Brit. Méd. Jour. 13.9.58 - p. 677.

71 - PICARD et PICARD

" Action du chlorure de choline au cours de quelques affections hépatiques ".
Press. Méd. 1952 - 60 - 807.

72 - PICCINELLI et TIMOSI

" Le sorbitol dans le traitement des affections hépato-biliaires ".
Minerva Med. 1958 - 49 - 77-82.

73 - POLICARD : in FABRE et ROUGIER

" Traité de Physiologie Médicale ".
Maloine Editeur, 1954.

74 - POMERANZE

" Les agents lipotropiques dans le diabète Mellitus ".
Rev. Gastro - Oct. 49 - 16 - p. 771.

75 - PORCHER et CAROLI

" Un accélérateur inattendu du transit intestinal (grêle et colon) ".
Arch. Mal. App. Dig. 1957 - 46 - 663.

76 - POST et Coll.

" Effets du régime et de la choline sur l'infiltration graisseuse du foie humain ".
Gastroentérology - 1952 - 20 - 403-10.

77 - RAYMOND ET HAMET

" Sur les effets de la choline chez l'animal surrenalectomisé".
C.R. Soc. Biol. 116 - 142-4 (1934).

78 - REITER et WIELAND

" Thérapeutique par la choline des maladies de foie toxiques".
Kli. Woch. 28, N° 35-36 - p. 615-7 (1950).

79 - RIDOUT

"Effets de quantités variables de cholestérol diététique et de choline sur les lipides ".
The Biochem. J., 1952 - 52 - 83.

80 - RODBELL et HANAHAN

" Quelques aspects du métabolisme de la lécithine et de ses dérivés dans le foie ".
J. Biol. Chem. Juin 55 - 214 - N° 2 - p. 395.

81 - ROTHBURD

" Utilisation thérapeutique du sorbitol dans divers troubles des voies biliaires et intestinales."
Amer. J. Gastro - 32 - N° 6 - 723-8 - (1959).

82 - ROULEAU - NADEAU

" Dysfonction du foie chez les alcooliques chroniques. Traitement par les facteurs lipotropes".
Laval - Méd. Avr.52 - 17 - N° 4 - p. 485.

83 - RUSSAKOFF

" La choline comme aide alimentaire à la cirrhose du foie".
Am. Int. Med. 21 - 248-62 - (1944).

84 - SABATINI et GIGANTE

Minerva med. 1942 - 33 1. N° 18 - 373-75.

85 - SALET

" Etat actuel du traitement des toxicoses des nouveau-nés".
Ann. de Pédiatrie 1954 - 30 - 1768-1771.

86 - SCHMID

" A propos de la thérapeutique cholinique des lésions parenchymateuses du foie ".
* Wien. Zchr. inn. Med. 1951 - 32 - 113-17.

87 - SECKFORT

" Action de la choline en I.V. sur le cholestérol du sérum de malades hépatiques ".
Klin. Wschr. 31 - 38-9 - 1.1.53.

88 - SEITZ

" Essai de la contraction de la vésicule biliaire pour l'influence du mannitol et du sorbitol dans les cholécystographies ".
Klin. Wschr. 1943 - 22 - 519-20.

89 - SHERBER et LEVITES

" Effet sur le métabolisme du cholestérol d'un complexe choline-inositol ".
J.A.M.A. 152 - N° 8 - 682 - 6 - 20.6.53.

90 - STAHL

"Etude méthodo-critique du traitement de l'hépatite par les substances lipotropes ".
Arztl. Wsch., 1952 - 34 - 1010-14.

91 - SVATOS - PLESSIER et VOKAC

" Mécanismes de l'action cholagogue du sorbitol
Path. Biol. Imm., 1960 - 8 - 1197-99.

92 - TREMOLIERES

" La diététique dans les cirrhoses ".
Sem. Méd. 10.6.52 - 28 - N° 22 - p. 456.

93 - VACHON et Coll.

" Diagnostic, pronostic et traitement des dystonies biliaires".
J. Méd. Lyon, 1948 - 167 .

94 - WAHL et GENZOLLEN

" Thérapeutique cholinique et troubles nutritifs intéressant le métabolisme sucré ".
Conc. Méd. 23.8.52 - p. 2831.

95 - WALLIS

" Oeufs et Rhumatisme articulaire aigu ".
Am. J. Med. Sci. 1954 - 227.

96 - WELLS

" Antimétabolites de la choline - études chez les rats".
J. Biol. Chem. 217 - N° 2 - 631-9 - Déc. 55.

97 - WILBUR

" Les agents thérapeutiques dans les maladies du foie".
Journ. of the Amer. Ass. N° 7 - 14.6.47.

98 - WISSMER

" Etude clinique d'un nouveau produit cholécystokinétique".
Praxis, 1957 - 46 - 463-65.

99 - WITTS

" A review of the dietetic factors in liver disease ".
Brit. Med. J., 1, 1 à 4 et 45-9.

100 - WORINGER

" Dyspepsie chronique à gros foie chez le jeune enfant."
Arch. Fran. Ped. T.XI - N° 4 - 1954.

101 - ZIMMERMAN

" Rapport entre l'activité de la choline oxydase et les dégénérescences graisseuses du foie d'origine alimentaire".
Ame. J. Physiol. 174 - 199-202 (1953).

102 - ZILVERSMIT et DI LUZIO

" Effets de la choline sur la synthèse des phospholipides ".
J. Biol. Chem. Déc. 53 - 205 - N° 2 - p. 871.

TABLE DES MATIERES

PLAN DE TRAVAIL

CHAPITRE I

Les effets de l'association choline-sorbitol en thérapeutique hépato-digestive.

1 - La choline

2 - Le sorbitol

CHAPITRE II

Considérations chimiques et pharmacologiques sur la choline, le sorbitol et l'association choline-sorbitol.

1 - La choline

a - historique
b - constitution et propriétés chimiques
c - métabolisme
d - propriétés pharmacologiques et physiologiques
e - propriétés thérapeutiques.

2 - Le sorbitol

a - historique
b - propriétés chimiques
c - tolérance et effets secondaires
d - propriétés pharmacologiques et physiologiques
e - résumé des applications thérapeutiques

3 - Association Choline-Sorbitol.

CHAPITRE III

Etude clinique de l'association choline-sorbitol.

I - Hépatites chroniques d'origine éthylique et cirrhoses

II - Dystonies vésiculaires

III - Lithiase vésiculaire

IV - Troubles dyspeptiques hyposthéniques

V - Séquelles de cholécystectomie

VI - Constipation.

DISCUSSION

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE.

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V°
Téléphone : ODÉon 58-93